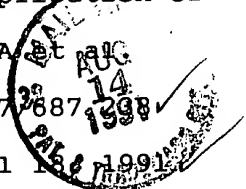


## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of

Takehiko NAKA 

Serial No. 072687

Filed: April 14, 1991

Group Art Unit: 125

Examiner: Not Known

Springer

For: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 USC 119

Honorable Commissioner  
of Patents and Trademarks  
Washington, D. C. 20231

Sir:

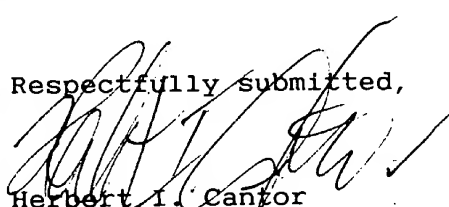
The benefit of the filing dates of the following prior foreign applications is hereby requested for the above-identified application and the priority provided under 35 USC 119 is hereby claimed:

<u>Country</u>	<u>Serial No.</u>	<u>Filing Date</u>
Japan	113148-1990	04/27/90
Japan	141942-1990 ✓	05/30/90
Japan	208662-1990 ✓	08/06/90
Japan	264579-1990 ✓	10/01/90
Japan	413679-1990 ✓	12/24/90

A certified copy of each foreign application is enclosed.

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 USC 119 have been fulfilled and that the U.S. Patent and Trademark Office acknowledges receipt of these documents.

Respectfully submitted,

  
Herbert I. Cantor  
Reg. No. 24,392

WEGNER, CANTOR, MUELLER & PLAYER  
P. O. Box 18218  
Washington, D. C. 20036-8218  
(202)887-0400  
Attorney Docket No. P4414-22823  
Date: August 14, 1991  
HIC:JET:jol/leg

#  
8/20/91  
SW

121

91 AUG 16 10 06 16

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

This is to certify that the annexed is a true copy of  
the following application as filed with this Office.

Date of Application: April 27, 1990

Application Number : 113148/1990

Applicant : TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

April 12, 1991

Commissioner,  
Patent Office

Satoshi UEMATSU

(sealed)

Certified No. 3-8242

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。  
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 1990年4月27日  
Date of Application:

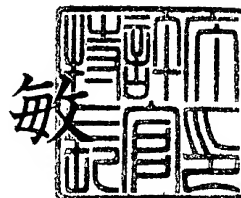
出願番号 平成2年特許願第113148号  
Application Number:

出願人 武田薬品工業株式会社  
Applicant (s):

1991年4月12日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

植松



国際特許分類	
C 0 7 D	235/24

# 特 許 願(5) 後記号なし

平成 2年 4月27日

特 許 庁 長 官 殿

## 1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体

## 2. 請求項の数

1

## 3. 発 明 者

住 所 兵庫県神戸市東灘区鶴子ヶ原1丁目4番15-711号

氏 名 仲 建 彦

(ほか 1 名)

## 4. 特許出願人

住 所 大阪府中央区道修町二丁目3番6号

名 称 (293) 武田薬品工業株式会社

代表者 梅 本 純 正

## 5. 代 理 人

住 所 大阪府淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社 大阪工場内

氏 名 弁理士(8954) 岩 田 弘

(ほか 4 名)

東京連絡先(東京特許グループ)電話278-2218・2219

6. 添付書類の目録

- |             |     |
|-------------|-----|
| (1) 明 細 書   | 1 通 |
| (2) 委 任 状   | 1 通 |
| (3) 願 書 副 本 | 1 通 |

7. 前記以外の発明者・代理人

(1) 発 明 者

住<sup>リ</sup>所 京都府<sup>キョウト</sup>京都市<sup>キョウトシ</sup>西京区<sup>セイキョウク</sup>大原野<sup>オオハラノ</sup>上<sup>カミ</sup>里<sup>サト</sup>鳥見<sup>トリミ</sup>町<sup>チョウ</sup>5番地の19

氏<sup>リ</sup>名 西 解 落 平

(2) 代 理 人

住 所 東京都中央区日本橋二丁目12番10号  
武田薬品工業株式会社内

氏 名 弁理士(7195) 浅 井 八寿夫

住 所 大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号  
武田薬品工業株式会社 大阪工場内

氏 名 弁理士(7395) 朝日奈 忠 夫

住 所 大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号  
武田薬品工業株式会社 大阪工場内

氏 名 弁理士(7701) 岩 谷 龍

住 所 大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号  
武田薬品工業株式会社 大阪工場内

氏 名 弁理士(7964) 向 井 洋

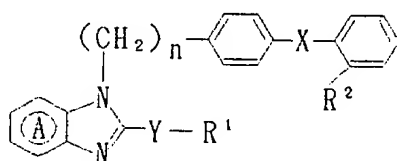
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体

## 2. 特許請求の範囲

式



[式中、環 A は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $R^1$  は水素または置換されていてもよい炭化水素残基を示し、 $R^2$  は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、X はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖 2 以下のスペーサーを介して結合していることを示し、

Y は  $-(O)_m-$ 、 $-\overset{(O)_m}{S}-$  (式中、m は 0, 1 または 2 を示

す) または  $-\overset{R^+}{N}-$  (式中、 $R^+$  は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す) を示し、n は 1 または 2 の整数を示す] で表わされる化合物また

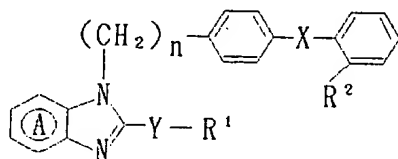
はその塩。

### 3. 発明の詳細な説明

#### [産業上の利用分野]

本発明は優れた薬理作用を有する新規ベンズイミダゾール誘導体およびその合成中間体に関する。

さらに詳しくは、本発明は強力なアンジオテンシンⅡ拮抗作用および血圧降下作用を有し、高血圧症、心臓病(心肥大、心不全、心筋梗塞など)、脳卒中などの循環器系疾患治療剤として有用な一般式



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $\text{R}^1$ は水素または置換されていてもよい炭化水素残基を示し、 $\text{R}^2$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、

$$\text{Y} \text{ is } -\text{O}-, -\overset{\text{(O)}_m}{\underset{|}{\text{S}}}- \text{ (where } m \text{ is } 0, 1 \text{ or } 2 \text{)}$$



す)または  $\begin{array}{c} \text{R}^+ \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$  (式中、 $\text{R}^+$ は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す)を示し、 $n$ は1または2の整数を示す]で表わされる化合物およびその塩に関する。

[従来の技術および発明が解決しようとする課題]

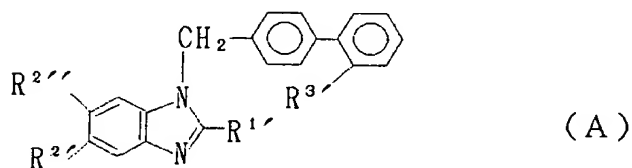
レニン-アンジオテンシン系はアルドステロン系と相まって全身血圧、体液量、電解質バランスなどの恒常性調節機能に關与している。またレニン-アンジオテンシン系と高血圧症の關係については、強い血管収縮作用を有するアンジオテンシンⅡを生成するアンジオテンシンⅡ(AⅡ)変換酵素の阻害薬(ACE阻害薬)の開発により明確にされている。アンジオテンシンⅡは細胞膜上のアンジオテンシンⅡ受容体を介して血管を収縮させ血圧を上昇させるので、その拮抗薬はACE阻害薬と同様アンジオテンシンによって起る高血圧症の治療に使用できる。これまで多数のアンジオテンシンⅡ類縁体例えばサララシン,  $[\text{Sar}^1, \text{Ala}^8]\text{AⅡ}$ などが強力なアンジオテンシンⅡ拮抗作用を有す

ることが報告されている。しかし、ペプチド性拮抗剤は非経口投与では、作用時間が短く、経口投与では無効であることが報告されている [ M. A. Ondetti and D. W. Cushman, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 13, 82-91(1978)]。

一方、これらペプチド性アンジオテンシンⅡ拮抗剤の持つ問題点を解決するため、非ペプチド性アンジオテンシンⅡ拮抗剤の研究が行なわれている。すなわち、その先がけとなったアンジオテンシンⅡ拮抗作用を有するイミダゾール誘導体が特開昭56-71073, 56-71074, 57-92270, 58-157768号公報, USP 4,355,040およびUSP 4,340,598等  
に開示されている。その後、EP-0253310, EP-0291969, EP-0324377, 特開昭63-23868号公報および特開平1-117876号公報には改良されたイミダゾール誘導体が、またEP-0323841および特開平1-287071号公報にはピロール, ピラゾールおよびトリアゾール誘導体がアンジオテンシ

ンⅡ拮抗剤として開示されている。

さらに、USP 4,880,804 には、アンジオテンシンⅡレセプター拮抗作用を有し、腎性高血圧ラットにおいて静脈投与で活性なベンズイミダゾール誘導体、例えば5または／および6位にヒドロキシメチル、メトキシ、ホルミル、クロルあるいはカルボキシ基を有する化合物(A)[下記式(A)で表わされる化合物]が例示されている。しかしながら、化合物(A)のうちその大部分は経口では不活性であり、6-ヒドロキシメチル体および6-クロル体のみが経口投与(100mg/kg又はそれ以下)で有効であるとされている。しかし、この程度の強さの化合物では医薬品として実用化するためには充分満足されるものではない。



#### [課題を解決するための手段]

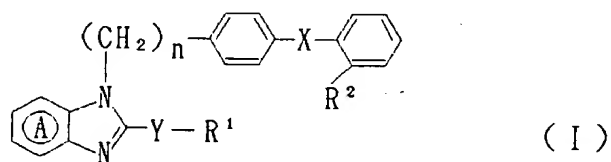
本発明者らは、レニン-アンジオテンシン系の調節に働き、高血圧症、心臓病(心肥大、心不全、心

筋梗塞など), 脳卒中などの循環器系疾患治療剤として臨床上有用な薬剤となるためには、その化合物がアンジオテンシンⅡレセプター拮抗作用を有しかつ経口投与で強力で持続的なアンジオテンシンⅡ拮抗作用および降圧作用を有していることが必要であるとの考えのもとで鋭意研究を重ねてきた。

その結果、新規 2-置換ベンズイミダゾール誘導体 (I) が強いアンジオテンシンⅡレセプター拮抗作用を有すると共に、経口投与で持続的で強力な AⅡ拮抗作用および降圧作用を有することを見出し、さらに研究を進め本発明を完成した。

すなわち本発明は、

式



[式中、環 A は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>1</sup> は水素または置換されていてもよい炭化水素残基を示し、R<sup>2</sup> は陰イオンを形成

しうる基またはそれに变じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、

$$\begin{array}{c} (\text{O})_m \\ | \\ \text{Y} \text{ は } -\text{O}-, -\text{S}- \end{array}$$
 (式中、mは0, 1または2を示

$$\begin{array}{c} \text{R}^+ \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$$
 (式中、R<sup>+</sup>は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す)を示し、nは1または2の整数を示す]で表わされる化合物およびその塩である。

前記一般式(I)に関して、R<sup>1</sup>としての炭化水素残基としては、例えばアルキル基, アルケニル基, アルキニル基, シクロアルキル基, アリール基, アラルキル基などがあげられるが、なかでもアルキル基, アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。

R<sup>1</sup>としてのアルキル基は炭素数1~8程度の低級アルキル基で直鎖状, 分枝状のいずれでもよく、例えばメチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, イソブチル, sec-ブチル, t-ブチル,

ペンチル, i-ペンチル, ヘキシル, ヘプチル, オクチルなどがあげられ、該アルキル基は水酸基, 置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ, メチルアミノなど), ハロゲン, 低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ基などで置換されていてもよい。

$R^1$ としてのアルケニル基としては、炭素数2～8程度の低級アルケニル基で直鎖状, 分枝状のいずれでもよく、例えばビニル, プロペニル, 2-ブテニル, 3-ブテニル, イソブテニル, 2-オクテニルなどがあげられる。

$R^1$ としてのシクロアルキル基としては、炭素数3～6程度の低級シクロアルキルがあげられ、例えばシクロプロピル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロヘキシルなどがあげられる。

$R^1$ としてのアラルキル基は、例えばベンジル, フェネチルなどのフェニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキルがあげられ、該アラルキル基はそのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン(例、F, Cl, Brなど), ニトロ, 低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ(例、メトキシ, エトキシなど), 低級( $C_{1-4}$ )アルキル(例、

メチル, エチルなど)などの置換基を有していてもよい。


$R^1$ としてのアリール基としては、例えばフェニルがあげられ、該アリール基はベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン(例、F, Cl, Br など), ニトロ, 低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ(例、メトキシ, エトキシなど), 低級( $C_{1-4}$ )アルキル(例、メチル, エチルなど)を有していてもよい。

上記したなかでも  $R^1$ としては、置換されていてもよいアルキル基(例、水酸基, アミノ基, ハロゲンまたは低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ基で置換されていてもよい低級( $C_{2-5}$ )アルキル基などが好ましい。

$R^2$ としての陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基としては、例えばカルボキシル, テトラゾリル, トリフルオロメタンスルホン酸アミド( $-NH-SO_2-CF_3$ ), リン酸, スルホン酸, シアノ, 低級( $C_{1-4}$ )アルコキシカルボニルなどが挙げられ、これらの基が置換されていてもよい低級アルキル基またはアシル基などで保護されていて

もよく、生物学的すなわち生理条件下(例えば、生体内酵素等による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに变じうる基であればいずれでもよい。

また、 $R^2$ が化学的に(例えば、酸化・還元あるいは加水分解などにより)陰イオンを形成しうる基またはそれに变じうる基(例えば、保護されて

いてもよいテトラゾール基(例、式  [式中、

$R$ はメチル, トリフェニルメチル, 2-テトラヒドロピラニル, メトキシメチル, エトキシメチル, 置換されていてもよいベンジル(例、*p*-メトキシベンジル, *p*-ニトロベンジルなど)などを示す。]で表わされる基など), シアノなど)である化合物は、合成中間体として有用である。

$R^2$ としては、置換されていてもよい低級アルキル基もしくはアシル基などで保護されていてもよいテトラゾールまたはカルボキシル基、およびトリフルオロメタンスルホン酸アミドが好ましい。



ベンゼン環 A は置換基を有していてもよく、例えばハロゲン(例、F, Cl, Br など), ニトロ, シアノ, 置換されていてもよいアミノ基[例、アミノ, N-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノ(例、メチルアミノなど), N, N-ジ低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノ(例、ジメチルアミノなど), N-アリールアミノ(例、フェニルアミノなど), 脂環式アミノ(例、モルホリノ, ピペリジノ, ピペラジノ, N-フェニルピペラジノなど)など], 式  $-W-R$  [式中、W は結合手,  $-O-$ ,  $-S-$  または  $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$  を示し、R は水素

又は置換されていてもよい低級アルキル基(例、水酸基, 置換されていてもよいアミノ基(例、アミノなど), ハロゲン, 低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ基などで置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルなど)を示す]で表わされる基, 式

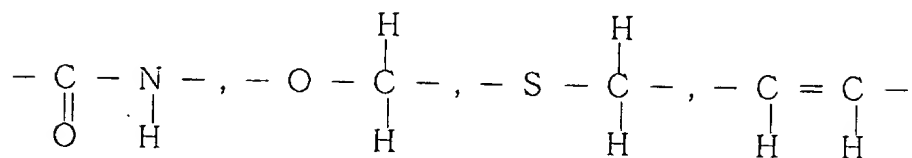
$-(CH_2)_0-CO-D$  [式中、D は水素, 水酸基, アミノ, N-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノ, N, N-ジ低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノまたはアルキル部分が水酸基, 置換されていてもよいアミノ(例、ア

ミノ, ジメチルアミノ, ジエチルアミノ, ピペリジノ, モルホリノなど), ハロゲン, 低級( $C_{2-6}$ )アルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ, ピバロイルオキシなど), 1-低級( $C_{1-6}$ )アルコキシ, 低級( $C_{1-6}$ )アルキルチオあるいは低級( $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ, エトキシカルボニルオキシ, シクロヘキシルオキシ, カルボニルオキシなど)などで置換されていてもよい低級( $C_{1-6}$ )アルコキシを示し、 $q$ は0または1を示す。]で表わされる基またはアルキル(例、低級( $C_{1-4}$ )アルキルなど)もしくはアシル(例、低級( $C_{2-5}$ )アルカノイル, 置換されていてもよいベンゾイルなど)で保護されていてもよいテトラゾリル, トリフルオロメタンスルホン酸アミド, リン酸あるいはスルホン酸などが挙げられる。

これらの置換基がベンゼン環上の任意の位置に1~3コ同時に置換されていてもよい。

Xは隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合し

ていることを示し、原子鎖 2 以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が 1 または 2 である 2 価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキレン,  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}C-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-\underset{\text{H}}{\underset{|}{N}}-$ ,



などがあげられる。

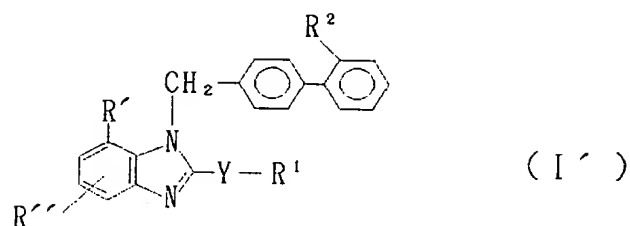
Y はヘテロ原子を介して  $R^1$  がベンズイミダゾールの 2 位に結合していることを示し、Y として

は具体的には  $-(\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{O}}})_m-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{S}}-$  [式中、m は 0, 1 ま

たは 2 を示す。],  $-\overset{\text{R}^4}{\underset{|}{N}}-$  [式中、 $R^4$  は置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基を示す。] などがあげられるが、Y としては  $-O-$ ,  $-S-$  および  $-\overset{\text{H}}{\underset{|}{N}}-$  が好ましく、さらに  $-O-$  および  $-S-$  が好ましい。

$R^1 = H$  の時、式 (I) は 2 つの互変異性体として存在する。

上記式 (I) で表わされる化合物のなかでも、式



[式中、 $R^1$  は水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ基で置換されていてもよい低級 ( $C_{2-5}$ ) アルキルを示し、 $R'$  は式  $-CO-D'$  [式中、 $D'$  は水酸基、アミノ、 $N$ -低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ、 $N,N$ -ジ低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノまたはアルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲンあるいは低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシで置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを示す] で表わされる基または低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルあるいはアシル基 (例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよいテトラゾリルを示し、 $R^2$  は置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、メチル、トリフェニルメチ

ル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど)あるいはアシル基(例、低級(C<sub>2-5</sub>)アルカノイル、ベンゾイルなど)で保護されていてもよいテトラゾリルまたはカルボキシルを示し、R'は水素、ハロゲン、低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、ニトロ、式  $-CO-D''$  [式中、D''は水酸基または低級(C<sub>1-2</sub>)アルコキシを示す]で表わされる基または低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルで置換されていてもよいアミノ(好ましくは水素、低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、ハロゲン、さらに好ましくは水素)を示し、Yは

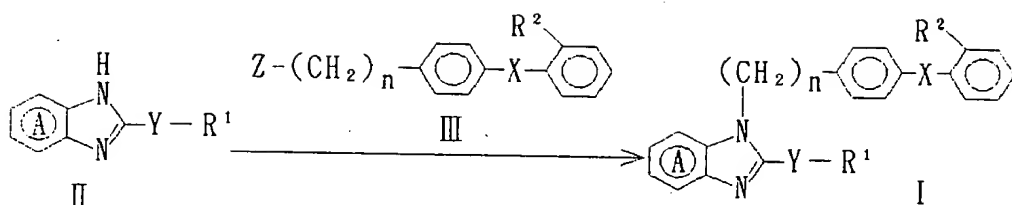
R<sup>+</sup>  
|  
-O-, -S- および -N- [式中、R<sup>+</sup>は水素または低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルを示す]を示す]

で表わされる化合物(I')が好ましい。

### 製造法

上記一般式(I)の化合物はたとえば、以下に示すような方法によって製造することができる。

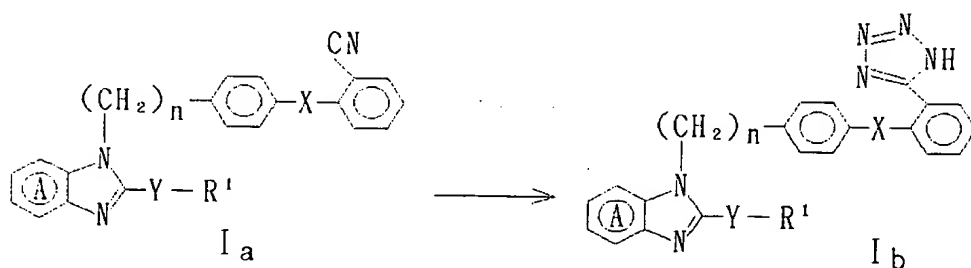
#### 反応(a)



[式中、 $R^1$ ,  $R^2$ , A, X, Y および  $n$  は前記と同意義。

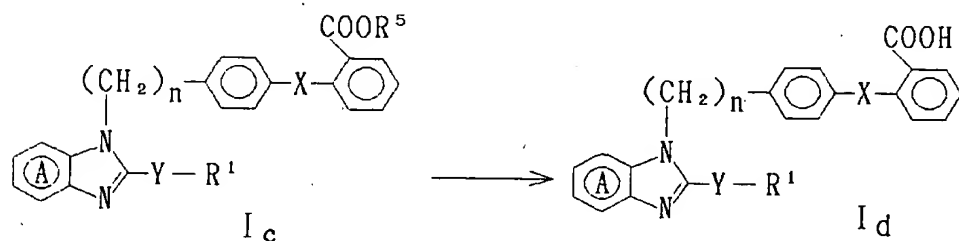
Z はハロゲン原子を示す。]

反応(b)



[式中、各記号は前記と同意義。]

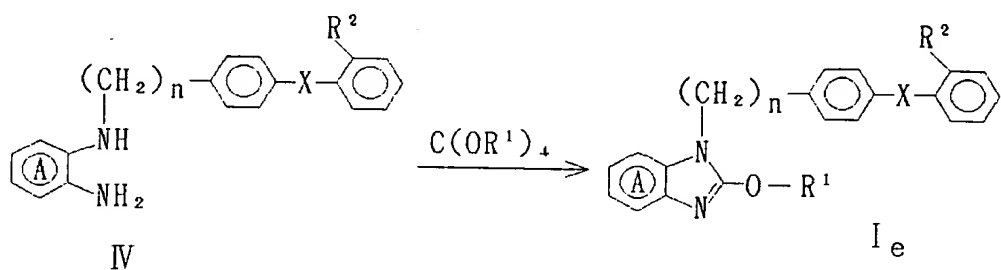
反応(c)



[式中、 $R^1$ ,  $R^2$ , A, X, Y および  $n$  は前記と同意義。

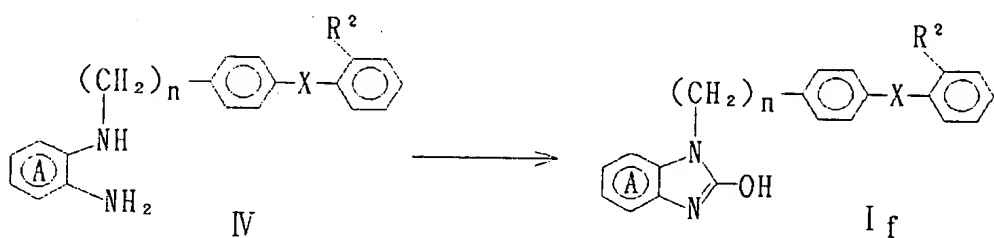
$R^5$  は置換されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルを示す。]

反応(d)



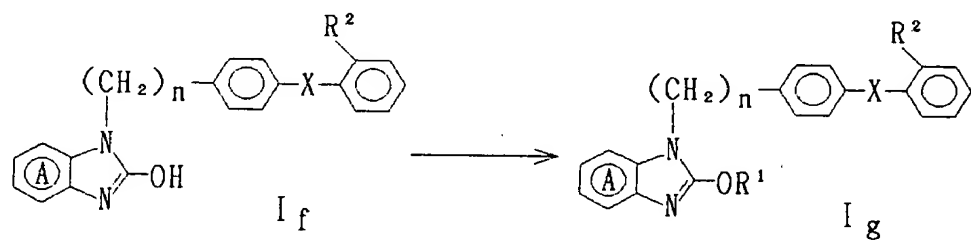
[式中、各記号は前記と同意義。]

反応(e)



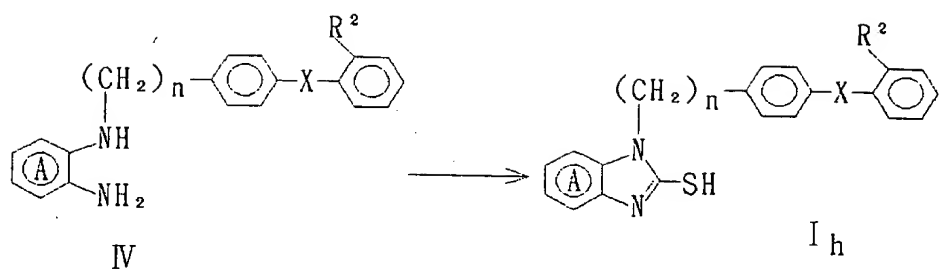
[式中、各記号は前記と同意義。]

反応(f)



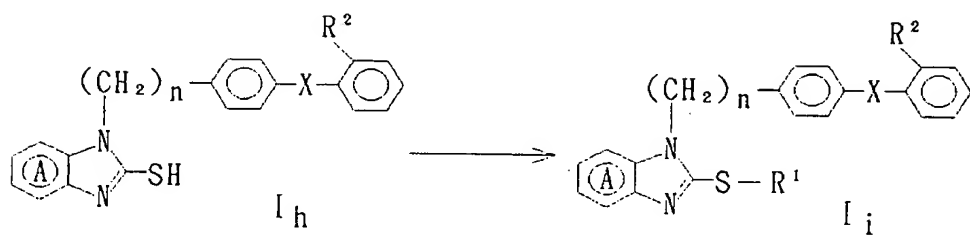
[式中、各記号は前記と同意義。]

反応(g)



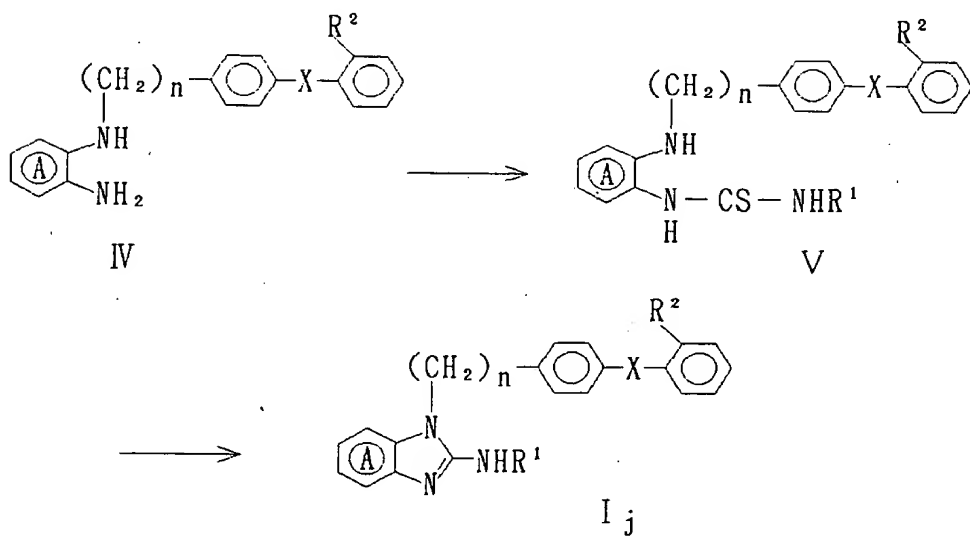
[式中、各記号は前記と同意義。]

反応(h)



[式中、各記号は前記と同意義。]

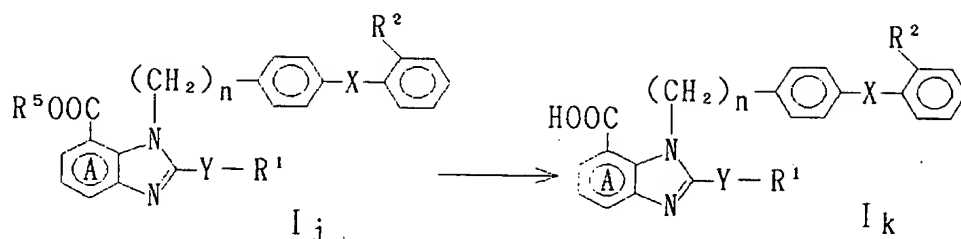
反応(i)





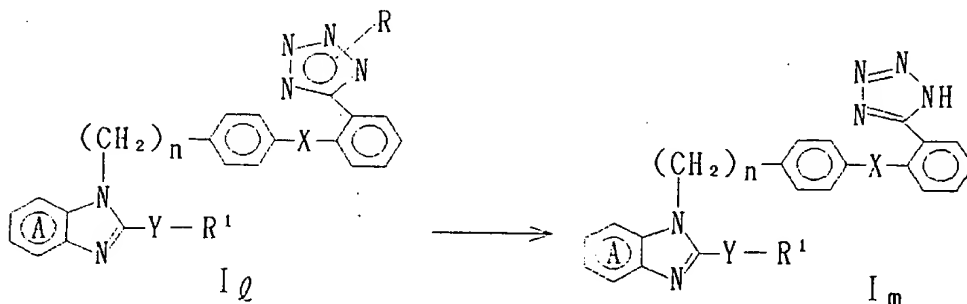
[式中、各記号は前記と同意義。]

反応(j)



[式中、各記号は前記と同意義。]

反応(k)



[式中、各記号は前記と同意義。]

前記反応(a)は塩基存在下、アルキル化剤を作  
用させてアルキル化を行なうものである。

化合物(Ⅱ)1モルに対して、塩基1～3モルお  
よびアルキル化剤1～3モル程度使用して、通常  
ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジ  
メチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、

エチルメチルケトンなどの溶媒中で行なう。

かかる塩基としては水素化ナトリウム、*t*-ブトキシカリウム、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどを用いる。

かかるアルキル化剤としては、置換ハロゲン化物(例えば塩化物、臭化物およびよう化物など)、置換スルホン酸エステル類(例えば、*p*-トルエンスルホン酸メチルなど)などを用いる。

反応条件は用いる塩基、アルキル化剤の組合せによって異なるが、通常、氷冷下～室温程度で1～10時間程度で行なうのが好ましい。

該アルキル化反応では、通常アルキル化されるN原子の位置により2つの異性体(I)と(I')の混合物が得られる。化合物(I)と(I')の生成比はその時用いる反応条件及びベンズイミダゾール環上の置換基によって異なるが、これら2つの生成物は通常分離・精製的手段(再結晶、カラムクロマトグラフィーなど)によって容易に夫々を純品として得ることが出来る。

反応(b)はニトリル体(Ia)を有機溶媒中種々の

アジ化物と反応させてテトラゾール体(I b)に変換するものである。

化合物(I a) 1 モルに対してアジド化合物 1 ～ 5 モル程度使用し、通常ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、トルエン、ベンゼンなどの溶媒中で行なう。

かかるアジド化合物としてはトリアルキルスズアジド(例、トリメチルスズアジド、トリブチルスズアジド、トリフェニルスズアジドなど)やアジ化水素酸またはそのアンモニウム塩などがあげられる。

有機スズアジド化合物を用いる時は、化合物(I a)に対して 1 ～ 4 倍モル程度用い、トルエンやベンゼン中加熱還流しながら 1 ～ 4 日間程度反応させる。またアジ化水素酸またはそのアンモニウム塩を反応させる時はアジ化ナトリウムと塩化アンモニウム又は 3 級アミン(例、トリエチルアミン、トリブチルアミンなど)を化合物(I a)に対して 1 ～ 5 倍モル程度用い、ジメチルホルムアミド中、100 ～ 120℃程度で 1 ～ 4 日間程度反

応させるのがよい。この間、アジド化合物を適量に分けて加えることによって、反応時間、収率などが改善されることがある。

反応(c)は、アルカリ存在下エステル(I c)を加水分解してカルボン酸(I d)を得るものである。

化合物(I c) 1 モルに対してアルカリ 1 ~ 3 モル程度使用して、通常水を含むアルコール類(例、メタノール、エタノール、メチルセロソルブなど)などの溶媒中で行なう。かかるアルカリとしては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどが用いられる。

反応条件としては、室温 ~ 100℃程度、1 ~ 10 時間程度で、好ましくは溶媒の沸点程度で 2 ~ 5 時間程度で行なう。

反応(d)は、フェニレンジアミン(IV)にアルキルオルトカルボナートを反応させて 2-アルコキシ誘導体(I e)を得るものである。

化合物(IV)に対して、アルキルオルトカルボナート 1 ~ 3 モル程度使用して、通常酸の存在下で行なう。アルキルオルトカルボナートとしてはメチ

ル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびブチルなどのオルトカルボナートがあげられる。また酸としては酢酸やp-トルエンスルホン酸などを用いると、反応が促進され収率良く閉環体が得られる。

反応溶媒として、ハロゲン化炭化水素類およびエーテル類を用いることが出来るが通常溶媒を用いないで行なうのが簡便で良い。

反応条件は通常70～100℃程度で1～5時間程度で行なうことが出来る。

本反応においては、反応中間体としてジアルコキシイミノ体が生成し、それがさらに反応中存在する酸によって、2-アルコキシ体(I e)に閉環する。反応時、反応中間体を単離し、酸存在下閉環反応によって2-アルコキシ体(I e)に導くことも出来る。

反応(e)はフェニレンジアミノ体(IV)に種々の試薬を反応させて、2-ケト体(又は2-ヒドロキシ体, I f)を得るものである。

化合物(IV)1モルに対して、カルボニル化試薬

(例、尿素、炭酸ジエチル、ビス(1-イミダゾリル)ケトンなど)を1~5モル程度使用し、通常ハロゲン化炭化水素類(例、塩化メチレン、クロロホルムなど)、アルコール類(例、メタノール、エタノールなど)、アミド類(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)などを使用して行なう。

反応(f)は Meerwein 試薬を用いて、2-ヒドロキシ体(I f)を選択的にO-アルキル化することによって2-アルコキシ体(I g)を得るものである。

化合物(I f)に対して、Meerwein 試薬を1~3モル程度使用し、通常ハロゲン化炭化水素系溶媒(例、塩化メチレン、クロロホルムなど)またはエーテル類(例、メチルエーテル、エチルエーテルなど)を溶媒として用いて行なう。

Meerwein 試薬としてトリメチルオキソニウムフルオロボラート( $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ )およびトリエチルオキソニウムフルオロボラート( $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ )などがあげられ、文献[H. Meerwein, Org. Syn. 46, 113および120(1966)]に記載の方法によって用事

調製して用いるのがよい。

反応条件としては、室温～溶媒の沸点程度で2～20時間程度反応させるのがよい。

反応(g)は有機溶媒中フェニレンジアミノ体(IV)と種々の試薬との反応により、2-メルカプト体(Ih)を得るものである。

フェニレンジアミノ体(IV)1モルに対して、チオカルボニル化剤(例、二硫化炭素, チオ尿素, キサントゲン酸カリウムなど)またはイソチオシアナート類(例、メチルイソチオシアナート, エチルイソチオシアナートなど)を1～3モル程度使用して行なう。反応溶媒としては、アルコール類(例、メタノール, エタノールなど), アミド類(例、ジメチルホルムアミド, ジメチルアセトアミドなど)などを用いることが出来る。

反応条件としては、室温～溶媒の沸点程度で、5～20時間程度行なうのがよい。

反応(h)は塩基存在下、有機溶媒中2-メルカプト体(Ih)をアルキル化することによりアルキルチオ体(Ii)を得るものである。

化合物(I h) 1 モルに対して、塩基 1 ～ 3 モル  
およびアルキル化剤 1 ～ 3 モル程度使用して、通  
常ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、  
ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、  
エチルメチルケトン、エタノール、メタノール、水  
などの溶媒中で行なう。

塩基としては、カセイソーダ、炭酸カリウム、炭  
酸ナトリウム、水素化ナトリウム、*t*-ブトキシカ  
リウム、水素化ナトリウムなどを用いる。

アルキル化剤としては、ハロゲン化物(例、よ  
う化メチル、よう化エチル、よう化プロピル、よう  
化ブチル、またはこれらの臭化物および塩化物)な  
どを用いる。

反応条件は用いる塩基、アルキル化剤および溶  
媒によって異なるが、通常、氷冷下～溶媒の沸点  
程度で、1 ～ 5 時間程度で行なう。

反応(i)はフェニレンジアミン(IV)にイソチオ  
シアナートを反応させチオウレア体(V)とした後、  
脱硫閉環させて、2-置換アミノ体(I j)を得る  
ものである。



化合物(Ⅳ) 1 モルに対してイソチオシアナートを 1 ～ 3 モル程度用い、通常、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、メチレンクロリドなど)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエンなど)、アルコール類(例、メタノール、エタノールなど)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどを用いることが出来る。また、これらの溶媒を用いることなく反応させることも出来る。

かかるイソチオシアナートとしてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびブチルなどのイソチオシアナートがあげられる。

反応条件としては、室温～50℃程度で、10～60時間程度反応させるのがよい。

次に脱硫閉環反応は以下のように行なうことが出来る。

上記の方法で得たチオウレア(Ⅴ) 1 モルに対して、金属ハライド(例、 $\text{HgCl}_2$ など)を 1 ～ 3 モル程度使用し、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、メチレンクロリドなど)中に行なう。

反応条件としては室温～溶媒の沸点程度で3～10時間程度行なうのがよい。またチオウレア(V)1モルに対して、よう化メチルを1～3モル程度使用し、アルコール類(例、メタノール、エタノールなど)中に行なうこともできる。この時の反応条件としては、室温～溶媒の沸点程度で3～15時間程度で行なうのがよい。

反応(j)はカルボン酸エステル体(I j)をアルカリ加水分解によって、カルボン酸(I k)を得るものである。

化合物(I j)1モルに対してアルカリ1～3モル程度使用して通常水を含むアルコール類(例、メタノール、エタノール、メチルセロソルブなど)などの溶媒中に行なう。

かかるアルカリとしては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどが用いられる。

反応条件としては、室温～100℃程度で、1～10時間程度で行なうが、好ましくは溶媒の沸点程度で3～5時間程度反応させるのがよい。

反応(k)は適当に保護されたテトラゾール誘導

体(I l)を、脱保護することによって化合物(I m)を得るものである。

本反応は、用いられる保護基(R)によって脱保護の条件が異なる。Rがトリフェニルメチル, 2-テトラヒドロピラニル, メトキシメチルおよびエトキシメチルなどの時、0.5 N ~ 2 N 程度の塩酸または酢酸を含む含水アルコール類(例、メタノール, エタノールなど)中、室温程度で、1 ~ 10 時間程度反応させるのが簡便でよい。

以上のようにして反応(a)~(k)で得られた反応生成物は反応終了後、通常の単離精製方法、例えばカラムクロマトグラフィーおよび再結晶などの方法により容易に単離することが出来る。

また、これら化合物(I)は、常法により生理学的に許容しうる酸または塩基との塩、たとえば塩酸塩, 硫酸塩, 硝酸塩など無機酸との塩、化合物によって酢酸塩, ショウ酸塩, コハク酸塩, マレイン酸塩などの有機酸との塩、ナトリウム塩, カリウム塩などアルカリ金属との塩、カルシウム塩などアルカリ土類金属との塩に導くことができる。

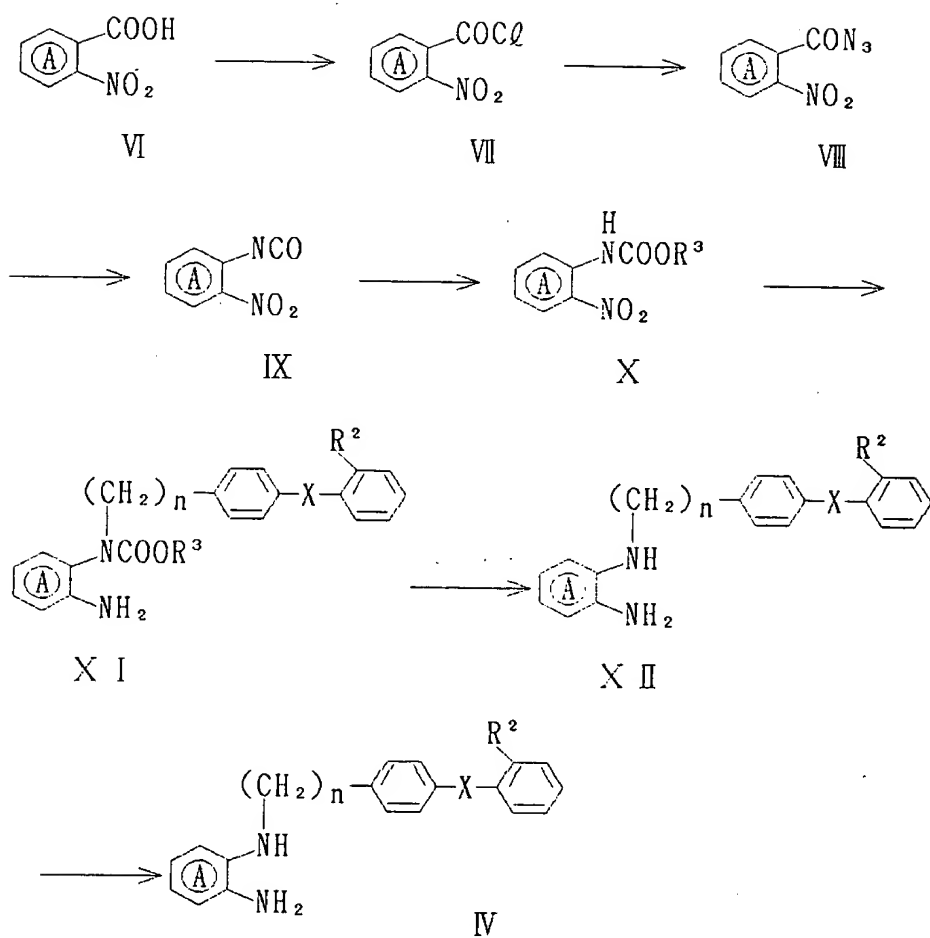
これら化合物(I)を合成するにあたり、その合成原料化合物となる化合物(II),(III)および(IV)は例えば、

- (1) P. N. Preston, " The Chemistry of Heterocyclic Compounds " , Vol. 40, ed. by P. N. Preston, John Wiley & Sons Inc., New York(1981), pp.1-286,
- (2) E. S. Schipper and A. R. Day, " Heterocyclic Compounds " , Vol. 5, ed. by R. C. Elderfield, John Wiley & Sons Inc., New York(1965), pp.194-297,
- (3) N. J. Leonard, D. Y. Curtin, & K. M. Beck, J. Am. Chem. Soc., 69, 2459(1947),
- (4) S. Weiss, H. Michaud, H. Prietzel, & H. Krommer, Angew. Chem. 85, 866(1973),
- (5) W. B. Wright, J. Heterocycl. Chem., 2, 41(1965),
- (6) A. M. E. Omar, Synthesis, 1974, 41,
- (7) D. J. Brown & R. K. Lynn, J. Chem. Soc (Perkin I), 1974, 349,

- (8) J. A. Van Allan & B. D. Deacon, Org. Syn., 30, 56(1950),
- (9) S. P. Singh, S. S. Parmar & B. R. Pandey, J. Heterocycl. Chem., 14, 1093 (1977),
- (10) S. Nakajima, I. Tanaka, T. Seki & T. Anno, Yakugaku Zasshi, 78, 1378(1959),
- (11) K. Seno, S. Hagishita, T. Sato & K. Kuriyama, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1984, 2013,
- (12) D. R. Buckle et al., J. Med. Chem., 30, 2216(1987),
- (13) R. P. Gupta, C. A. Larroquette & K. C. Agrawal, J. Med. Chem., 25, 1342(1982)

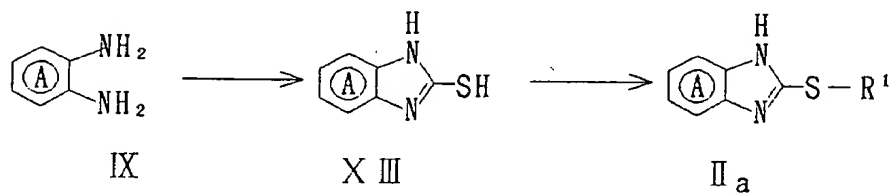
などに記載の方法又はそれらに準じた方法すなわち以下に示す反応(ℓ), (m), (n)および(o)によって合成することができる。

反応(ℓ)



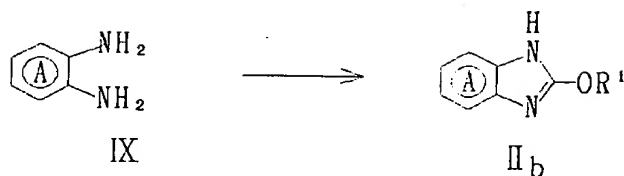
[式中、 $R^2$ , A, X および  $n$  は前記と同意義。  $R^3$  は低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基を示す。]

反応 (m)



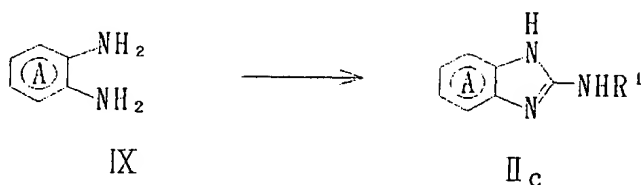
[式中、各記号は前記と同意義。]

反応(n)



[式中、各記号は前記と同意義。]

反応(o)



[式中、各記号は前記と同意義。]

かくして製造される化合物(I)およびその塩は、低毒性でアンジオテンシンⅡによる血管収縮および血圧上昇作用を強力に抑制し、動物とりわけ哺乳動物(例えば、ヒト、イヌ、ウサギ、ラットなど)に対して血圧降下作用を示し、高血圧症の治療剤としてのみならず、心臓病(心肥大、心不全、心筋梗塞など)、脳卒中などの循環器系疾患治療剤として有用である。かかる医薬として用いる場合、化合物(I)およびその塩は、それ自体あるいは適宜

の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤などの剤型で経口的または非経口的に投与することができる。

投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法などによって異なるが、成人の本態性高血圧症治療剤として投与する場合、経口投与では1日量10～100mg、静注では1日量5～50mgを2～3回に分けて投与するのが好ましい。

(実施例)

以下に本発明を製剤例、実施例、実験例および参考例によりさらに具体的に説明するが、これらが本発明を制限するものでないことは、云うまでもない。

#### 製剤例

本発明の化合物(I)を、たとえば高血圧症、心臓病、脳卒中などの循環器系疾患治療剤として使用する場合、たとえば次の様な処方によって用いることができる。

##### 1. カプセル剤



(1) 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸

10 mg

(2) ラクトース 90 mg

(3) 微結晶セルロース 70 mg

(4) ステアリン酸マグネシウム 10 mg

1 カプセル 180 mg

(1), (2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 2. 錠 剤

(1) 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸

10 mg

(2) ラクトース 35 mg

(3) コーンスターチ 150 mg

(4) 微結晶セルロース 30 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 5 mg

1錠 230mg

(1), (2), (3), (4)の2/3および(5)の1/2を混和後、  
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加  
えて錠剤に加圧成型する。

### 3. 注射剤

(1) 2-メチルチオ-1-[[2'--(1H-テトラ  
ゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メ  
チル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸  
ナトリウム塩 10mg

(2) イノシット 100mg

(3) ベンジルアルコール 20mg

1アンプル 130mg

(1), (2), (3)を全量2mlになるように、注射用蒸  
留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無  
菌状態で行う。

### 参考例 1

#### 2-プロポキシベンズイミダゾール

O-フェニルジアミン(2g)のプロピルオルト  
カルボナート(5ml)の溶液に酢酸(1.1ml)を加  
え、80℃で3時間かくはんした。反応液に酢酸

エチルエステルを加えて、重ソウ水および水で洗  
浄、乾燥後濃縮乾固した。残さをシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィーで精製して得られる結晶を  
酢酸エチル-ベンゼンから再結晶して無色結晶  
(1.54 g, 47%)を得た。

融点 163 - 164 °C

#### 参考例 2

エチル 2-カルボキシ-3-ニトロベンゾ  
ート

3-ニトロフタル酸(35 g)を濃硫酸(20 ml)  
を含むエタノール(300 ml)中、24時間加熱還  
流した。溶媒を留去し、残留物を冷水(700 ml)  
にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、  
炭酸カリウム水溶液と振り混ぜ分液後、水層を塩  
酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層  
を水洗、乾燥し、溶媒を留去した。得られた固型  
物(29 g, 74%)をそのまま精製せずに次の反  
応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43(3H, t),  
4.47(2H, q), 7.70(1H, t), 8.40(2H, d), 9.87(1

H, br s)

I R (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1535, 1350, 1300,  
1270

### 参考例 3

#### エチル 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ- 3-ニトロベンゾアート

エチル 2-カルボキシー-3-ニトロベンゾアート (23.9 g) および塩化チオニル (12 ml) をベンゼン (150 ml) 中、3 時間加熱還流した。濃縮乾固して得られる酸クロリド (26 g, 定量的) の塩化メチレン (20 ml) 溶液をアジ化ナトリウム (9.75 g) のジメチルホルムアミド (DMF) (20 ml) 混合液に激しく攪拌しながら滴下した。反応後、エーテル-ヘキサン (3 ml : 1, 200 ml) および水 (250 ml) 中へあけ、分液した。有機層を水洗, 乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物を tert-ブタノール (200 ml) に溶解させ、攪拌しながら少しずつ温度を上げて、その後 2 時間加熱還流した。反応液をそのまま減圧濃縮して油状物 (30 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40(3H, t),  
1.53(9H, s), 4.43(2H, q), 7.23(1H, t), 8.03–  
8.27(2H, m), 9.70(1H, br s)

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3320, 2980, 1740, 1700, 1585,  
1535, 1500, 1440, 1375, 1265, 1155

#### 参考例 4

エチル 2-[(2'-シアノビフェニル)メチル]  
アミノ-3-ニトロベンゾアート

エチル 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-  
3-ニトロベンゾアート(20 g)のテトラヒドロ  
フラン(50 ml)溶液を氷冷下かくはんしながら水  
素化ナトリウム(60%油性, 2.8 g)を加えた。  
室温で20分間かくはんした後、4-(2'-シア  
ノフェニル)ベンジルブロミド(18 g)およびよ  
う化カリウム(360 mg)を加え、10時間加熱還  
流した。溶媒を留去し、水(250 ml)およびエー  
テル(200 ml)で抽出した。有機層を水洗、乾燥  
後濃縮すると黄色油状物が得られた。トリフルオ  
ロ酢酸(60 ml)と塩化メチレン(40 ml)の混液に  
溶解させ室温で1時間かくはんした。反応液を濃

縮乾固し、残さにエチルエーテル(200 ml)を加えると結晶が析出した。ろ取しエーテルで洗って乾燥すると淡黄色結晶(22.1 g, 85%)が得られた。

融点 118 - 119 °C

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37(3H, t), 4.23(2H, s), 4.37(2H, q), 6.37(1H, t), 7.33-7.83(9H, m), 7.97-8.20(2H, m)

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 2220, 1690, 1575, 1530, 1480, 1450, 1255, 1125, 1105, 755

#### 参考例 5

エチル 3-アミノ-2-N-[(2'-シアノ  
ビフェニル-4-イル)メチル]アミノベンゾア-  
ト

エチル 2-N-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-3-ニトロベンゾアート(10.4 g)のエタノール(50 ml)溶液に塩化第一スズ・2水和物(28.1 g)を加え、80 °Cで2時間かくはんした。溶媒を留去し、酢酸エチルエステル(300 ml)を加え、氷冷下2N-カセ

イソオクタ水(500 ml)を少量ずつ加えた。水層を酢酸エチルエステル(200 ml × 2)で抽出し、有機層を合わせて水洗、乾燥した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた結晶を酢酸エチルエステル-ヘキサンから再結晶して無色結晶(7.3 g, 79%)を得た。

融点 104 - 105 °C

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33(3H, t), 4.23(2H, s), 4.27(2H, q), 6.83-6.93(2H, m), 7.35-7.55(7H, m), 7.64(1H, dt), 7.76(dd)

$\text{IR (KBr) cm}^{-1}$ : 3445, 3350, 2220, 1680, 1470, 1280, 1240, 1185, 1160, 1070, 1050, 1020, 805, 750

#### 参考例 6

エチル 1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-メトキシベンズイミダゾール-7-カルボキシレート

エチル 3-アミノ-2-N-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]アミノベンゾア-

ト(1.1 g)とメチルオルトカルボナート(5 ml)の溶液に酢酸(0.2 g)を加え、80℃で1時間かくはんした。反応液を濃縮して得られる残さを酢酸エチルで抽出し、重ソウ水および水で洗浄した。溶媒を留去して得られた結晶を酢酸エチル-ベンゼンから再結晶して無色結晶(1.09 g, 90%)を得た。

融点 160-161℃

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23(3H, t), 4.23(2H, q), 4.26(3H, s), 5.72(2H, s), 7.09(2H, d), 7.20(1H, t), 7.38-7.48(4H, m), 7.58-7.66(2H, m), 7.73-7.79(2H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3000, 2220, 1725, 1560, 1465, 1440, 1415, 1285, 1250, 1220, 1040, 760, 750, 740

#### 参考例 7

エチル 1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-エトキシベンズイミダゾール-7-カルボキシラート

エチル 3-アミノ-2-N-[(2'-シアノ



ビフェニル-4-イル)メチル]アミノベンゾア-  
 ト(1.0 g)とエチルオルトカルボナート(5 ml)  
 の溶液に酢酸(0.2 g)を加え、80℃で1時間  
 かくはんした。反応液を濃縮して得られる残さを  
 酢酸エチルに溶解させ、重ソウ水および水で洗浄  
 した。溶媒を留去して得られる結晶を酢酸エチル  
 -ベンゼンから再結晶して無色結晶(0.79 g,  
 69%)を得た。

融点 131-132℃

元素分析値  $C_{26}H_{23}N_3O_3$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値:	73.39;	5.45;	9.88
実測値:	73.36;	5.42;	9.83

$^1H-NMR$  (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.24(3H, t),  
 1.49(3H, t), 4.24(2H, q), 4.68(2H, q), 5.72(2  
 H, s), 7.10(2H, d), 7.19(1H, t), 7.38-7.46(4  
 H, m), 7.56-7.66(2H, m), 7.73-7.77(2H, m)

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2220, 1720, 1550, 1480, 1430,  
 1280, 1245, 1215, 1040, 760, 740

参考例 8

エチル 1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-プロポキシベンズイミダゾール-7-カルボキシラート

エチル 3-アミノ-2-N-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]アミノベンゾアート(0.9 g)とプロピルオルトカルボナート(5 ml)の溶液に酢酸(0.2 g)を加え、80℃で1時間かくはんした。反応液を濃縮して得られる残さを酢酸エチルに溶解させ、重ソウ水および水で洗浄した。溶媒を留去して得られる結晶を酢酸エチル-ベンゼンから再結晶して無色結晶(0.72 g, 68%)を得た。

融点 90-92℃

元素分析値  $C_{27}H_{25}N_3O_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値 :	73.79 ;	5.73 ;	9.56
実測値 :	73.84 ;	5.79 ;	9.54

$^1H-NMR$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.01(3H, t),  
1.25(3H, t), 1.80-1.97(2H, m), 4.24(2H, q),  
4.57(2H, q), 5.72(2H, s), 7.11(2H, d), 7.19(1

H, t), 7.38–7.46(4H, m), 7.56–7.66(2H, m),  
7.73–7.77(2H, m)

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2220, 1725, 1550, 1480, 1460,  
1430, 1370, 1280, 1245, 1210, 1115, 1040,  
760, 750, 740

### 参考例 9

エチル 1 – [(2' – シアノビフェニル – 4 –  
イル)メチル] – 2 – メルカプトベンズイミダゾー  
ル – 7 – カルボキシレート

エチル 3 – アミノ – 2 – [(2' – シアノビフェ  
ニル – 4 – イル)メチル]アミノベンゾアート(5.  
6 g)とO – エチルジチオカルボナートカリウム  
塩(7.3 g)をエタノール(50 ml)中、8時間加  
熱還流した。反応液を濃縮した後水を加え、塩酸  
でpH 3 ~ 4 とした。析出した結晶をろ取し、エ  
タノールから再結晶して黄色結晶(5.0 g, 80  
%)を得た。

融点 225 – 227 °C

$^1\text{H} - \text{NMR}$  (200 MHz, DMSO –  $d_6$ )  $\delta$ : 1.08(3  
H, t), 4.12(2H, q), 5.90(2H, br s), 7.08(2H,

d), 7.27(1H, t), 7.38—7.59(6H, m), 7.76(1H, dt), 7.92(1H, dd)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2210, 1720, 1460, 1440, 1420, 1375, 1335, 1265, 1180, 1135, 1115, 1100, 985, 760, 740

#### 参考例 10

#### メチル 2-[(2'-シアノビフェニル)メチル] アミノ-3-ニトロベンゾアート

n-ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(60%油性, 1.62 g)に MeOH (50 ml) および エチル 2-[(2'-シアノビフェニル)メチル]アミノ-3-ニトロベンゾアート(5 g)を加えて室温で1日間攪拌した。反応溶液を濃縮して得られた残さを、飽和重ソウ水(100 ml)にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗, 乾燥した後溶媒を留去して得られる結晶を酢酸エチル-nヘキサンで再結晶して淡黄色結晶(3.98 g, 83%)を得た。

融点 106—108℃

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.81(3H, s),

3.97(2H, br s), 4.23(2H, s), 6.40(1H, br s),  
6.88-6.91(2H, m), 7.34-7.55(7H, m), 7.65(1  
H, dt,  $J = 1.2, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 1.4, 8.0$   
Hz)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3410, 3350, 2225, 1695, 1485,  
1470, 1290, 1200, 780, 760

#### 参考例 1 1

メチル 1-[(2'-シアノビフェニル-4-  
イル)メチル]-2-エトキシベンズイミダゾール  
-7-カルボキシラート

メチル 3-アミノ-2-N-[(2'-シアノ  
ビフェニル-4-イル)メチル]アミノベンゾア-  
ート(2.03 g)とエチルオルトカルボナート(5 ml)  
の溶液に酢酸(0.37 g)を加え、80℃で1時  
間かくはんした。反応液を濃縮して得られる残さ  
を酢酸エチルに溶解させ、重ソウ水および水で洗  
浄した。溶媒を留去して得られる結晶を酢酸エチ  
ル-ベンゼンから再結晶して無色結晶(2.01 g,  
86%)を得た。

融点 168.5 - 169.5℃

## 元素分析値

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値 :	72.98 ;	5.14 ;	10.21
実測値 :	72.71 ;	5.12 ;	9.97

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.42(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.71(3H, s), 4.63(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.59(2H, s), 7.09(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20(1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.45–7.59(5H, m), 7.69–7.80(2H, m), 7.92(1H, dd,  $J=1.4, 7.8\text{Hz}$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2225, 1725, 1550, 1480, 1430, 1350, 1280, 1250, 1040, 760, 750

## 参考例 12

エチル 2-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-3-(3-エチルチオウレイド)ベンゾアート

エチル 3-アミノ-2-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]アミノベンゾアート (1.61g), エチルイソチオシアナート (1.5ml), およびエタノール (1ml) の混合液を室温で3日間かくはんした。反応液に酢酸エチルを加え、水洗,

乾燥後濃縮乾固した。得られ粗結晶を酢酸エチル  
—ヘキサンから再結晶して、淡黄色結晶(1.92  
g, 91%)を得た。

融点 108—110℃

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15(3H, t),  
1.40(3H, t), 3.50—3.70(2H, br s), 4.37(2H, q),  
4.56(2H, d), 6.07(1H, t), 6.78(1H, t), 7.19  
—7.24(1H, m), 7.38—7.53(6H, m), 7.63(1H, dt),  
7.72—7.76(1H, m), 7.99(1H, dd), 8.29(1H,  
br s)

$\text{IR (KBr) cm}^{-1}$ : 3375, 3320, 3150, 2975, 2220,  
1740, 1680, 1540, 1510, 1450, 1300, 1225,  
1180, 1150, 760, 750

### 参考例 13

エチル 2-[(2'-シアノビフェニル-4-  
イル)メチル]アミノ-3-(3-プロピルチオウ  
レイド)ベンゾアート

参考例 12 と同様にしてエチル 3-アミノ-  
2-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]  
アミノベンゾアート(1.6g), プロピルイソチオ

シアナート(1.5 ml)およびエタノール(1 ml)から、目的物の淡黄色シラップ(2.0 g, 98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88(3H, t), 1.40(3H, t), 1.48–1.67(2H, m), 3.42–3.68(2H, br s), 4.37(2H, q), 4.56(2H, d), 6.13(1H, t), 6.78(1H, t), 7.21–7.25(1H, m), 7.36–7.53(6H, m), 7.64(1H, dt), 7.73–7.77(1H, m), 7.99(1H, dd), 8.20–8.40(1H, br s)

$\text{IR (Neat)} \text{ cm}^{-1}$ : 3325, 3175, 2960, 2930, 2875, 2220, 1710, 1690, 1590, 1475, 1360, 1175, 1140, 1090, 1020, 760

#### 参考例 14

エチル 1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-エチルアミノベンズイミダゾール-7-カルボキシラート

エチル 2-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-3-(エチルチオウレイド)ベンゾアート(1.8 g)のエタノール(50 ml)溶液によう化メチル(4.5 g)を加え、12時間加



熱還流した。反応液に 1 N - 塩酸 (60 ml) を加え室温で 30 分間かくはんした後、濃縮乾固した。残さを酢酸エチルに溶解させ、重ソウ水および水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色シラップ (0.96 g, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (6H, t), 3.48–3.62 (2H, m), 4.09 (1H, t), 4.23 (2H, q), 5.57 (2H, s), 7.15 (1H, t), 7.25 (2H, d), 7.40–7.77 (8H, m)

$\text{IR (Neat)} \text{ cm}^{-1}$ : 3400, 3225, 2975, 2930, 2210, 1710, 1610, 1570, 1480, 1425, 1365, 1320, 1270, 1250, 1210, 1130, 1100, 1060, 770, 750

#### 参考例 15

エチル 1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-プロピルアミノベンズイミダゾール-7-カルボキシレート

参考例 14 と同様にしてエチル 2-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-3

-(3-プロピルチオウレイド)ベンゾアート(2.0 g)およびよう化メチル(4.8 g)のエタノール(50 ml)溶液から、目的物を黄色シラップ(1.2 g, 65%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87(3H, t), 1.25(6H, t), 1.52-1.70(2H, m), 3.42-3.52(2H, m), 4.12(1H, t), 4.25(2H, q), 5.58(2H, s), 7.16(1H, t), 7.29(2H, d), 7.41-7.78(8H, m)  
 $\text{IR}$  (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3250, 2975, 2950, 2890, 2225, 1715, 1620, 1590, 1570, 1480, 1430, 1370, 1285, 1250, 1220, 1135, 1070, 760

#### 実施例 1

エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート

エチル 1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-エトキシベンズイミダゾール-7-カルボキシラート(0.7 g)およびアジ化トリメチルスズ(0.7 g)をトルエン(1.5 ml)中、

4日間加熱還流した。反応液を濃縮乾固し、残さにメタノール(20 ml)および1 N-塩酸(10 ml)を加えて室温で30分間かくはんした。1 N-カセイソーダ水でpH 3~4程度にした後、溶媒を留去し、残さをクロロホルム-水で抽出した。有機層を水洗,乾燥した後、溶媒を留去して得られるシラップをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して結晶を得た。酢酸エチル-ベンゼンから再結晶して無色結晶(0.35 g, 45%)を得た。

融点 158-159℃

元素分析値  $C_{26}H_{24}N_6O_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	66.65;	5.16;	17.94
実測値:	66.61;	5.05;	17.84

$^1H-NMR$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.09(3H, t)  
 1.43(3H, t), 4.02(2H, q), 4.30(2H, q), 5.57(2H, s), 6.71(2H, d), 6.83-6.96(4H, m), 7.27-7.31(1H, m), 7.40(1H, dd), 7.55-7.66(2H, m), 8.04-8.09(1H, m)

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1605, 1540, 1470, 1430,  
1250, 1040, 750

## 実施例 2

2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸

エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート (0.24 g) を 1 N-カセイソーダ水 (1.5 ml) を含むエタノール (4 ml) 中、80 °C で 1 時間反応させた。反応液を濃縮し、残さを水および酢酸エチルで抽出した。水層を 1 N-塩酸で pH 3 ~ 4 とし、析出した結晶を酢酸エチル-メタノールから再結晶して無色結晶 (0.15 g, 67 %) を得た。

融点 183 - 185 °C

元素分析値  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値 :	64.91 ;	4.63 ;	18.93
実測値 :	65.04 ;	4.51 ;	18.77

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38(3H, t), 4.58(2H, q), 5.63(2H, s), 6.97(4H, q), 7.17(1H, t), 7.47–7.68(6H, m)  
 $\text{IR (KBr)}\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1550, 1480, 1430, 1280, 1240, 1040, 760

### 実施例 3

エチル 2-プロポキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート

エチル 1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-プロポキシベンズイミダゾール-7-カルボキシラート(0.69 g)およびアジ化トリメチルスズ(0.7 g)をトルエン(15 ml)中、4日間加熱還流した。反応液を濃縮乾固し、残さにメタノール(20 ml)および1 N-塩酸(10 ml)を加え、室温で30分間かくはんした。1 N-カセイソーダ水でpH 3~4程度にした後、溶媒を留去し、残さをクロロホルム-水で抽出した。水洗, 乾燥した後、溶媒を留去して得られる

シラップをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルーベンゼンから再結晶して無色結晶(0.31g, 43%)を得た。

融点 157 - 159 °C

元素分析値  $C_{27}H_{26}N_6O_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値 :	67.21 ;	5.43 ;	17.42
実測値 :	67.26 ;	5.45 ;	17.28

$^1H-NMR$  (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.03(3H, t), 1.13(3H, t), 1.75 - 1.92(2H, m), 4.05(2H, q), 4.23(2H, q), 5.57(2H, s), 6.75(2H, d), 6.90(2H, d), 6.96(2H, d), 7.28 - 7.33(1H, m), 7.39 - 7.44(2H, m), 7.57 - 7.62(2H, m), 8.07 - 8.11(1H, m)

IR (KBr)  $cm^{-1}$  : 1720, 1540, 1470, 1430, 1280, 1250, 1130, 1020, 750

#### 実施例 4

2-プロポキシ-1-[[2'--(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]  
ベンズイミダゾール-7-カルボン酸

エチル 2-プロポキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシレート(0.23 g)を1N-カセイソーダ水(1.5 ml)を含むエタノール(4 ml)中、80℃で2時間反応させた。反応液を濃縮し、残さを水および酢酸エチルで抽出した。水層を1N-塩酸でpH 3~4とし、析出した結晶を酢酸エチル-メタノールから再結晶して無色結晶(0.15 g, 69%)を得た。

融点 174-175℃

元素分析値  $C_{25}H_{22}N_6O_3 \cdot 0.3H_2O$  として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値:	65.29;	4.95;	18.27
実測値:	65.41;	4.92;	18.20

$^1H-NMR$  (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.92(3H, t), 1.70-1.87(2H, m), 4.47(2H, q), 5.63(2H, s), 6.96(4H, dd), 7.16(1H, t), 7.42-7.67(6H, m)

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1700, 1550, 1430, 1290, 1240,

## 実施例 5

エチル 2-メルカプト-1-[[2'-(1H-  
テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]  
メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラ  
ート

エチル [1-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-メルカプトベンズイミダゾール-7-カルボキシレート (4.1 g) とアジ化トリメチルスズ (8.0 g) のトルエン (100 ml) 溶液を4日間加熱還流した。溶媒を留去し、残さを濃塩酸 (2 ml) とメタノール (20 ml) の混液中室温で20分間かくはんした。1N-カセイソーダ水を加えてpH 4程度とした後、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を水洗、乾燥した後、溶媒を留去して得られる粗結晶をクロロホルムから再結晶して無色結晶 (5.0 g, 89%) を得た。

融点 263-264°C (分解)

元素分析値  $C_{24}H_{20}N_8O_2S \cdot 1/2H_2O$  として

C (%)      H (%)      N (%)



計算値： 61.92； 4.55； 18.05

実測値： 61.99； 4.30； 17.86

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.10(3H, t), 4.09(2H, q), 5.82(2H, br s), 6.87(2H, d), 7.00(2H, d), 7.26(1H, t), 7.37-7.69(6H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1460, 1440, 1365, 1340, 1260, 1180, 1145, 1150, 1100, 990, 745

#### 実施例 6

エチル 2-メチルチオ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート

エチル 2-メルカプト-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート(0.68g)の1N-カセイソーダ溶液(3.0ml)を含むエタノール(10ml)溶液へよう化メチル(0.24g)を加え、室温で2時間かくはんした。反応液を希塩酸で中和して、析出する結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し

た。得られた結晶を酢酸エチルエステルから再結晶して無色プリズム晶(0.31g, 44%)を得た。

融点 207-208°C(分解)

元素分析値  $C_{25}H_{22}N_6O_2S$  として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値:	63.81;	4.71;	17.86
実測値:	63.55;	4.81;	17.50

$^1H-NMR$  (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.13(3H, t), 2.77(3H, s), 4.14(2H, q), 5.62(2H, s), 6.84(2H, d), 7.02(2H, d), 7.26(1H, t), 7.46-7.70(5H, m)

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1705, 1480, 1450, 1420, 1360, 1340, 1275, 1255, 1190, 1140, 1100, 1025, 990, 770, 750

#### 実施例 7

エチル 2-メチルチオ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート

エチル 2-メルカプト-1-[[2'-(1H-

テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]  
 メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラ  
 ート(0.91g)の1N-カセイソーダ水溶液(4  
 ml)を含むエタノール(13ml)溶液による化エチ  
 ル(0.34g)を加え、室温で4時間かくはんし  
 た。反応液に希塩酸を加えpH4程度とし析出  
 した結晶をろ取した後、シリカゲルカラムクロマト  
 グラフィーで精製した。得られた結晶を酢酸エチ  
 ルエステルから再結晶して無色プリズム晶(0.5  
 5g, 57%)を得た。

融点 153-154℃(分解)

元素分析値  $C_{26}H_{24}N_6O_2S$  として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値:	64.44;	4.99;	17.34
実測値:	64.37;	5.05;	17.20

$^1H-NMR$  (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.19(3H, t),  
 1.37(3H, t), 3.20(2H, q), 4.12(2H, q), 5.67(2  
 H, s), 6.75(2H, d), 6.92(2H, d), 7.05(1H, t),  
 7.26-7.34(2H, m), 7.50(1H, dd), 7.53-7.63(2  
 H, m), 8.05-8.11(1H, m)

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1450, 1420, 1365, 1345,  
1280, 1260, 1195, 1145, 1110, 1035, 1015,  
990, 760, 745

#### 実施例 8

エチル 2-プロピルチオ-1-[[2'-(1  
H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-  
イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボ  
キシラート

エチル 2-メルカプト-1-[[2'-(1 H  
-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イ  
ル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキ  
シラート (0.91 g) の 1 N-カセイソーダ水  
溶液 (4.0 ml) を含むエタノール (13 ml) 溶  
液によう化プロピル (0.37 g) を加え室温で  
5 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、pH 4  
程度として析出した結晶を濾取した後、シリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィーで精製した。

得られた結晶を酢酸エチルエステル-ヘキサンか  
ら再結晶して無色プリズム晶 (0.4 g, 40%)  
を得た。

融点 177 - 178 °C (分解)

元素分析値  $C_{27}H_{26}N_6O_2S$  として

C (%)          H (%)          N (%)

計算値 : 65.04 ;    5.26 ;    16.85

実測値 : 64.88 ;    5.25 ;    16.78

$^1H-NMR$  (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.04 (3H, t),

1.19 (3H, t), 1.76 (2H, m), 3.18 (2H, t), 4.12

(2H, q), 5.69 (2H, s), 6.75 (2H, d), 6.93 (2H, d),

7.05 (1H, t), 7.27-7.34 (2H, m), 7.50 (1H, dd),

7.54-7.63 (2H, m), 8.07-8.12 (1H, m)

IR (KBr)  $cm^{-1}$  : 1715, 1450, 1420, 1380,

1365, 1350, 1280, 1260, 1190, 1145, 1035,

1020, 990, 760, 745

## 実施例 9

2-メチルチオ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸

エチル 2-メチルチオ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキ

シラート (0.2 g) を 1 N - カセイソーダ水溶液 (1.3 ml) を含むメタノール (5 ml) 溶液中、2 時間加熱還流した。希塩酸を加えて pH 4 程度として析出した結晶を濾取し、酢酸エチルエステル-ヘキサンから再結晶して、無色結晶 (0.17 g, 81%) を得た。

融点 223 - 225 °C (分解)

元素分析値  $C_{23}H_{18}N_6O_2S \cdot 1/2 C_4H_8O_2$   
として

C (%)	H (%)	N (%)
計算値 : 61.72 ;	4.56 ;	17.27
実測値 : 61.59 ;	4.54 ;	17.54

$^1H-NMR$  (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.75(3H, s),  
5.76(2H, s), 6.88(2H, d), 7.01(2H, d), 7.25  
(1H, t), 7.47-7.66(5H, m), 7.82(1H, d)

IR (KBr)  $cm^{-1}$  : 1710, 1485, 1450, 1420,  
1370, 1345, 1320, 1280, 1245, 1195, 1150,  
990, 780, 760

実施例 10

2-エチルチオ-1-[ [2'- (1H-テト

ラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メ  
チル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸

エチル 2-エチルチオ-1-[[2'-(1H-  
-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イ  
ル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキ  
シレート (0.35 g) を 1N-カセイソーダ水  
溶液 (2.2 ml) を含むメタノール (7 ml) 溶液  
中、2時間加熱還流した。メタノールを留去し、  
1N-塩酸で pH 3~4 程度とし析出した結晶を  
濾取した。酢酸エチルエステル-メタノールから  
再結晶して無色結晶 (0.21 g, 64%) を得た。

融点 209-210°C (分解)

元素分析値  $C_{24}H_{20}N_6O_2S$  として

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

計算値: 63.14;	4.42;	18.41
-------------	-------	-------

実測値: 62.89;	4.35;	18.15
-------------	-------	-------

$^1H-NMR$  (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.39(3H, t),

3.36(2H, q), 5.76(2H, s), 6.87(2H, d), 7.01

(2H, d), 7.25(1H, t), 7.47-7.69(5H, m), 7.82

(1H, dd)

I R (K B r) c m<sup>-1</sup>: 1695, 1450, 1415, 1350,  
1275, 1225, 1190, 1180, 1145, 755, 740

# 実施例 1 1

2-プロピルチオ-1-[[2'- (1H-テ  
トラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル]  
メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸

エチル 2-プロピルチオ-1-[[2'- (1H-  
テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イ  
ル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキ  
シラート (0.25 g) を 1N-カセイソーダ水  
溶液 (1.5 ml) を含むメタノール (5 ml) 中、  
2 時間加熱還流した。メタノールを留去し、1N  
塩酸で pH 3~4 程度とし析出した結晶を濾取  
し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結  
晶 (0.21 g, 91%) を得た。

融点 222-223℃ (分解)

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S として

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

計算値: 63.95;	4.51;	17.90
-------------	-------	-------

実測値: 63.78;	4.85;	17.59
-------------	-------	-------



$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.99(3H, t),  
1.67-1.85(2H, m), 3.35(2H, t), 5.77(2H, s),  
6.87(2H, d), 7.01(2H, d), 7.25(1H, t), 7.46-  
7.70(5H, m), 7.82(1H, dd)

$\text{IR (KBr)} \text{ cm}^{-1}$  : 1700, 1450, 1280, 1240,  
1195, 1145, 755, 740

## 実施例 1 2

2-プロポキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール

2-プロポキシベンズイミダゾール (0.71 g) の DMF (10 ml) 溶液を氷冷下攪拌しながら水素化ナトリウム (60%油性, 0.24 g) を加え、20分間攪拌した。N-トリフェニルメチル-5-[2-(4-ブロモメチルビフェニル)] テトラゾール (2.3 g) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を水洗, 乾燥後濃縮乾固した。残渣をメタノール (50 ml) に溶解させ、1N-塩酸 (15 ml) を加え、60℃で2時間攪

拌した。反応液を濃縮して水 (15 ml) および酢酸エチルエステル (15 ml) を加え、1 N-カセイソーダ水でアルカリ性とした後分液した。水層を1 N-塩酸でpH 3~4程度とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を水洗、乾燥、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して得られる結晶を酢酸エチルエステル-メタノールから再結晶して無色結晶 (0.58 g, 35%) を得た。

融点 177-179°C (分解)

元素分析値  $C_{24}H_{22}N_6O$  として

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

計算値 : 70.23 ;	5.40 ;	20.47
---------------	--------	-------

実測値 : 69.93 ;	5.43 ;	20.22
---------------	--------	-------

$^1H-NMR$  (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.95(3H, t),

1.70-1.88(2H, m), 4.46(2H, t), 5.23(2H, s),

7.04-7.10(4H, m), 7.20(2H, d), 7.38-7.43

(2H, m), 7.48-7.70(4H, m)

IR (KBr)  $cm^{-1}$  : 1540, 1535, 1485, 1475,

1450, 1425, 1385, 1285, 1270, 1040, 980,

## 実施例 13

メチル 2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート

メチル 1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル) メチル]-2-エトキシベンズイミダゾール-7-カルボキシラート (1.85 g) およびアジ化トリメチルスズ (2.80 g) をトルエン (15 ml) 中、1日間加熱還流した。反応液を濃縮乾固し、残渣にメタノール (50 ml) および 1N-塩酸 (2.0 ml) を加えて室温で30分間攪拌した。1N-カセイソーダ水で pH 3~4 程度にした後、溶媒を留去して得られるシラップをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して結晶を得た。酢酸エチル-ベンゼンから再結晶して無色結晶 (1.16 g, 56%) を得た。

融点 191-193°C (分解)

元素分析値  $C_{25}H_{22}N_6O_3 \cdot 1/5H_2O$  として

C (%)      H (%)      N (%)

計算値 : 65.58 ; 4.75 ; 18.53

実測値 : 65.55 ; 4.93 ; 18.35

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.57(3H, s), 4.30(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.54(2H, s), 6.72(2H, d,  $J=8.2$ ), 6.84-6.97(4H, m), 7.28-7.33(1H, m), 7.40(1H, dd,  $J=1.8, 7.0\text{Hz}$ ), 7.57-7.62(2H, m), 8.03-8.07(1H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1720, 1550, 1475, 1430, 1280, 1250, 1040, 755, 735

#### 実施例 14

メチル 2-エチルアミノ-1-[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート

エチル 1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル) メチル] -2-エチルアミノベンズイミダゾール-7-カルボキシラート (1.23 g) およびアジ化トリメチルスズ (2.80 g) のトルエン (15 ml) 溶液を40時間加熱還流した。析

出物を濾取し、メタノール (50 ml) に懸濁させ、  
1 N - 塩酸 (15 ml) を加えて室温で10分間攪  
拌した。1 N - カセイソーダ水でpH 5程度とし  
た後、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、  
乾燥後濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール  
- 酢酸エチルから再結晶して無色結晶 (0.83  
g, 61%) を得た。

融点 166 - 168 °C

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13(3H, t, ),  
1.21(3H, t), 3.43(2H, q), 4.13(2H, q), 5.48  
(2H, s), 6.78(2H, d), 6.99(2H, d), 7.07(1H, t),  
7.22 (1H, dd), 7.42-7.49(2H, m), 7.54-7.69  
(3H, m)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1720, 1650, 1310, 1285,  
765, 755, 750

#### 実施例 15

エチル 2-プロピルアミノ-1-[[2'- (1  
H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-  
イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボ

## キシラート

エチル 1 - [ ( 2' - シアノビフェニル - 4 -  
イル ) メチル ] - 2 - プロピルアミノベンズイミ  
ダゾール - 7 - カルボキシラート ( 1 . 2 0 g )  
およびアジ化トリメチルスズ ( 2 . 7 g ) のトル  
エン溶液を 5 0 時間加熱還流した。析出物を濾取  
し、メタノール ( 2 0 ml ) に懸濁させ、1 N - 塩  
酸 ( 1 5 ml ) を加え室温で 1 0 分間攪拌した。

1 N - カセイソーダで pH 5 程度とした後、クロ  
ロホルムで抽出した。有機層を水洗，乾燥後濃縮  
乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィーで精製し、メタノール - 酢酸エチ  
ルから再結晶して無色結晶 ( 1 . 0 g , 7 7 % )  
を得た。

融点 1 7 0 - 1 7 2 °C

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 0.89 ( 3H, t ),

1.14 ( 3H, t ), 1.52 - 1.70 ( 2H, m ), 3.35 ( 2H, t ),

4.14 ( 2H, q ), 5.49 ( 2H, s ), 6.77 ( 2H, d ), 6.99

( 2H, d ), 7.05 ( 1H, t ), 7.21 ( 1H, dd ), 7.39 -

7.47 ( 2H, m ), 7.50 - 7.65 ( 3H, m )

I R (K B r) c m <sup>-1</sup> : 1720, 1670, 1660, 1290,  
1270, 760

#### 実施例 1 6

ピバロイルオキシメチル 2-エトキシ-1-  
[[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェ  
ニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-  
7-カルボキシラート

#### 実施例 1 7

1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)  
エチル 2-エトキシ-1-[[2'- (1H-テ  
トラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル]  
メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラ  
ート

#### 実験例 1 アンジオテンシン受容体へのアンジオ テンシン-Ⅱ結合阻害効果

##### [実験方法]

Douglas らの方法[ Endocrinology, 102,  
685-696(1978)]を改変してアンジオ  
テンシンⅡ(A-Ⅱ)-受容体結合阻害実験を行っ  
た。ウシ副腎の皮質より A-Ⅱ受容体膜分画を調

整した。

本発明化合物 ( $10^{-6}M$  または  $10^{-7}M$ ) および  $^{125}I$  - アンジオテンシン II ( $^{125}I$  - A II) ( $1.85 \text{ kBq} / 50 \mu\ell$ ) を受容体膜分画に加えて、室温にて1時間インキュベートした。結合と遊離の  $^{125}I$  - A - II をフィルター (Whatman GF/B filter) により分離し、受容体に結合した  $^{125}I$  - A - II の放射活性を計測した。

#### [実験結果]

本発明化合物に関する実験成績は表1に示す。

#### 実験例2 A - II 昇圧反応作用に対する本発明化合物の抑制効果

##### [実験方法]

Jcl: SD ラット (9週令、雄) を用いた。実験前日、ペントバルビタール Na 麻酔下に大腿動脈および静脈に留置カニューレをほどこし、実験直前まで絶食、水自由摂取の条件下で飼育した。実験当日、動脈カニューレを血圧トランスジューサーに接続し、平均血圧をポリグラフで記録した。薬物投与前に対照になる A - II ( $30 \text{ ng} / \text{kg}$ ) の静



脈内投与による昇圧反応を求めた。薬物を経口投与し、その後各測定点において A - II を静脈内投与し、同様に昇圧反応を求め薬物投与前および投与後の反応を比較して抑制率を求めた。

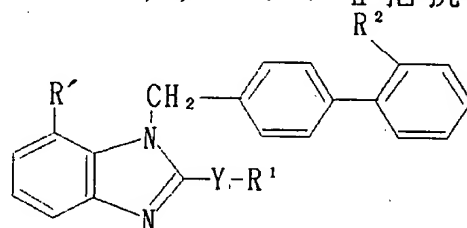
[実験結果]

本発明化合物に関する実験成績は表 1 に示す。

( 以 下 余 白 )

表 1

ベンズイミダゾール誘導体の  
アンジオテンシン II 拮抗作用



実施例 番号	R <sup>1</sup>	Y	R <sup>2</sup>	R <sup>'</sup>	結合阻害作用(%)		昇圧抑制作用 3mg/kg, p.o
					1×10 <sup>-7</sup> M	1×10 <sup>-6</sup> M	
1	Et	O	Tet	COOEt	46	82	+++ <sup>a)</sup>
2	Et	O	Tet	COOH	61	91	+++
3	Pr	O	Tet	COOEt	16	48	+++
4	Pr	O	Tet	COOH	40	79	+++
6	Me	S	Tet	COOEt	2	26	+
7	Me	S	Tet	COOH	51	82	+++
8	Et	S	Tet	COOEt	17	54	+++
9	Et	S	Tet	COOH	41	80	+++
10	Pr	S	Tet	COOEt	7	32	NT
11	Pr	S	Tet	COOH	NT <sup>b)</sup>	NT	+++

a) +++ ≥ 70% > ++ ≥ 50% ≥ + > 30% > -

b) NT, not tested

代理人 弁理士 岩 田 弘 (ほか 4 名)

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

This is to certify that the annexed is a true copy of  
the following application as filed with this Office.

Date of Application: April 27, 1990

Application Number : 113148/1990

Applicant : TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

April 12, 1991

Commissioner,  
Patent Office

Satoshi UEMATSU

(sealed)

Certified No. 3-8242

International Classification:  
C07D 235/24

PATENT APPLICATION (5)

April 27, 1990

Honorable Director-General  
Patent Office

1. Title of the Invention:

Benzimidazole Derivatives

2. The Number of Invention claimed being: 1

3. Inventor

Address: 15-711, 4 Kamokogahara 1-chome  
Higashinada-ku, Kobe, HYOGO, 658, JAPAN

Name Tekehiko Naka, and other

4. Applicant

Address: 3-6, Doshomachi 2-chome  
Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA, JAPAN

Name : (293) TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
Representative: Yoshimasa Umemoto

5. Agent

Address: c/o Osaka Factory of Takeda Chemical Industries,  
Ltd., 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodagawa-ku,  
Osaka-shi, OSAKA, JAPAN

Name : Patent Attorney (8954) Hiroshi Iwata,  
and four others  
Tokyo Branch: Phone 278-2218, 2219

6. List of the Attached Documents

(1) Specification	1
(2) Power of Attorney	1
(3) Copy of Application	1

7. Inventors and agents other than those indicated above

(1) Inventors

Address: 5-19, Oharano-kamisatotorimicho  
Nishikyo-ku, KYOTO 610-11 JAPAN

Name : Kohei Nishikawa

(2) Agents

Address: 12-10, Nihonbashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan

Name : Patent Attorney (7195) Yasuo Asai

Address: c/o Osaka Factory  
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,  
Osaka-shi, Japan

Name : Patent Attorney (7395) Tadao Asahina

Address: c/o Osaka Factory  
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,  
Osaka-shi, Japan

Name : Patent Attorney (7701) Ryuu Iwatani

Address: c/o Osaka Factory  
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,  
Osaka, Japan

Name : Patent Attorney (7964) Hiroshi Mukai

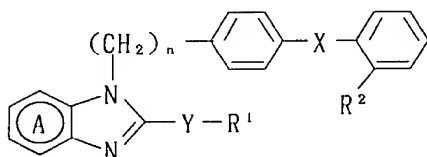
## SPECIFICATION

### 1. TITLE OF THE INVENTION

Benzimidazole Derivatives

### 2. CLAIM

A compound of the formula:

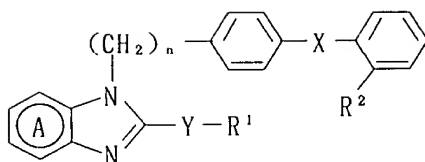


wherein the ring A is a benzene ring which may optionally contain substitution;  $R^1$  is hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon residue;  $R^2$  is a group capable of forming an anion or a group convertible thereinto; X is a direct bond or a spacer having an atomic length of two or less between the phenylene group and the phenyl group; Y is  $-O-$ ,  $-S(O)_m-$  or  $-N(R^4)-$  wherein m is an integer of 0, 1 or 2 and  $R^4$  is hydrogen or an optionally substituted alkyl group; and n is an integer of 1 or 2; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

### 3. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

#### [FIELD OF THE INVENTION]

The present invention relates to novel benzimidazole derivatives having potent pharmacological actions and intermediates for the preparation thereof. More particularly, the present invention relates to compounds having the following formula:



wherein the ring A is a benzene ring which may optionally contain substitution; R<sup>1</sup> is hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon residue; R<sup>2</sup> is a group capable of forming an anion or a group convertible thereinto; X is a direct bond or a spacer having an atomic length of two or less between the phenylene group and the phenyl group; Y is -O-, -S(O)<sub>m</sub>- or -N(R<sup>4</sup>)- wherein m is an integer of 0, 1 or 2 and R<sup>4</sup> is hydrogen or an optionally substituted alkyl group; and n is an integer of 1 or 2; and the pharmaceutically acceptable salts thereof, which have potent anti-hypertensive activity and strong angiotensin II antagonistic activity. They are useful as therapeutic agents for treating circulatory diseases such as hypertensive diseases, heart diseases (e.g. hypercardia, heart failure, cardiac infarction, etc.), strokes, cerebral apoplexy, etc.

#### [BACKGROUND OF THE INVENTION AND PROBLEM TO BE SOLVED]

The renin-angiotensin system is involved in the homeostatic function to control systemic blood pressure, the volume of body fluid, balance among the electrolytes, etc., associated with the aldosterone system. Development of angiotensin II converting enzyme inhibitors (ACE inhibitor) (this converting enzyme produces angiotensin II which possesses a strong vasoconstrictive action) has clarified the relation between the renin-angiotensin system and hypertension. Since angiotensin II constricts blood vessel to elevate blood pressure via the angiotensin II receptors on the cellular

membranes, angiotensin II antagonists, like the ACE inhibitor, would be useful in treating hypertension caused by angiotensin.

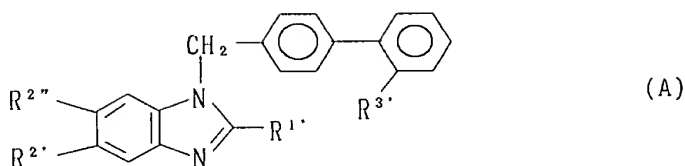
It has been reported that various angiotensin II analogues such as saralasin, [Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>]A II, and the like, possess potent angiotensin II antagonist activity.

It has, however, been reported that, when peptide antagonists are administered parenterally, their actions are not prolonged and, when administered orally, they are ineffective (M. A. Ondetti and D. W. Cushman, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 13, 82-91 (1978)).

It would be highly desirable to develop a non-peptide angiotensin II antagonist which overcomes these drawbacks. In the earliest studies in this field, imidazole derivatives having angiotensin II antagonist activity have been disclosed in Japanese Patent Laid Open No. 71073/1981; No. 71074/1981; No. 92270/1982; No. 157768/1983; USP No. 4,355,040, No. 4,340,598, etc. Later, improved imidazole derivatives are disclosed in European Patent Laid Open No. 0253310, No. 0291969, No. 0324377, Japanese Patent Laid Open No. 23868/1988; and No. 117876/1989. Further, pyrole, pyrazole, and triazole derivatives are disclosed as angiotensin II antagonists in European Patent Laid Open No. 0323841, and Japanese Patent Laid Open No. 287071/1989.

USP No. 4,880,804 discloses benzimidazole derivatives having an angiotensin II receptor antagonistic action, which are intravenously active in vivo in rats with renal hypertension. Examples of such benzimidazole derivatives are those represented by the following formula (A):





wherein substituents, for example, in the 5- and/or 6-position are hydroxymethyl, methoxy, formyl, chloro, or carboxy. Although most compounds among those exemplified are orally inactive, it is said that only the 6-hydroxymethyl and 6-chloro compounds are orally effective (100 mg/kg or less). It is, however, believed that the activity of even these disclosed compounds is insufficient for clinical uses.

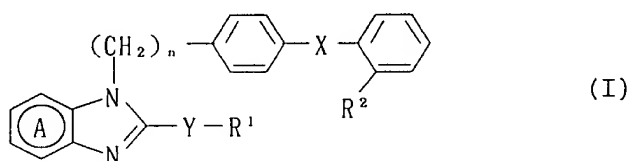
#### [MEANS FOR SOLVING THE PROBLEM]

The present invention provides novel benzimidazole derivatives having potent anti-hypertensive activity and strong angiotensin II antagonistic action, which are of practical value in clinical use as therapeutic agents.

The present inventors considered that compounds functioning to control the renin-angiotensin system as well as clinically useful for the treatment of circulatory diseases such as hypertensive diseases, heart diseases (e.g. hypercardia, heart failure, cardiac infarction, etc.), strokes, cerebral apoplexy, etc. are required to have potent angiotensin II receptor antagonistic activity and to exert strong oral and long-lasting angiotensin II antagonist action. Extensive investigations were made based on those consideration. As a result of this research, the present inventors have succeeded in synthesizing novel 2-substituted benzimidazole derivatives (I) possessing highly angiotensin II receptor antagonistic activity as well as exerting strong oral

and long-lasting angiotensin II antagonistic and anti-hypertensive action and developed the present invention.

The present invention relates to benzimidazole derivatives having the formula I:



wherein the ring A is a benzene ring which may optionally contain substitution; R<sup>1</sup> is hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon residue; R<sup>2</sup> is a group capable of forming an anion or a group convertible thereinto; X is a direct bond or a spacer having an atomic length of two or less between the phenylene group and the phenyl group; Y is -O-, -S(O)<sub>m</sub>- or -N(R<sup>4</sup>)- wherein m is an integer of 0, 1 or 2 and R<sup>4</sup> is hydrogen or an optionally substituted alkyl group; and n is an integer of 1 or 2; and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

With regard to the foregoing formula (I), hydrocarbon residues for R<sup>1</sup> include, for example, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, and aralkyl groups. Among them, alkyl, alkenyl, and cycloalkyl groups are preferable.

Alkyl groups for R<sup>1</sup> are lower alkyl groups having 1 to about 8 carbon atoms, which may be straight or branched, and include, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, i-pentyl, hexyl, heptyl, octyl, and the like. The above-mentioned alkyl groups may be substituted with hydroxyl, an optionally substituted amino group (e.g. amino, methylamino, etc.), halogen, a lower (C<sub>1-4</sub>) alkoxy group or the like.

Alkenyl groups for R<sup>1</sup> are lower alkenyl groups having 2 to about 8 carbon atoms, which may be straight or branched, and include, for example, vinyl, propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, isobutenyl, octenyl, and the like.

Cycloalkyl groups for R<sup>1</sup> are lower cycloalkyl groups having 3 to about 6 carbon atoms, and include, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and the like.

Aralkyl groups for R<sup>1</sup> include, for example, phenyl-lower (C<sub>1-4</sub>) alkyl such as benzyl, phenethyl, and the like, and the aralkyl group may be substituted with, for example, halogen (e.g. F, Cl, Br, etc.), nitro, lower (C<sub>1-4</sub>) alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, etc.), lower (C<sub>1-4</sub>) alkyl (e.g. methyl, ethyl, etc.), or the like at various positions of the benzene ring.

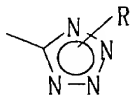
Aryl groups for R<sup>1</sup> include, for example, phenyl and the aryl group may be substituted with, for example, halogen (e.g. F, Cl, Br, etc.), nitro, lower (C<sub>1-4</sub>) alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, etc.), lower (C<sub>1-4</sub>) alkyl (e.g. methyl, ethyl, etc.), or the like at various positions of the benzene ring.

Among the above-mentioned groups for R<sup>1</sup>, preferred examples are optionally substituted alkyl groups (e.g. lower (C<sub>2-5</sub>) alkyl groups optionally substituted with hydroxyl, an amino group, halogen or a lower (C<sub>1-4</sub>) alkoxy group).

Examples of groups capable of forming an anion and groups convertible thereinto for R<sup>2</sup> include carboxyl, tetrazolyl, trifluoromethanesulfonic amide (-NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), phosphoric acid, sulfonic acid, cyano, lower (C<sub>1-4</sub>) alkoxycarbonyl, and the like. These groups may be protected with, for example, an optionally substituted lower alkyl group or an acyl group. Such groups may include those which are capable of forming anions or convertible thereinto either chemically or under biological and/or physiological conditions (for example,

in vivo reaction such as oxidation-reduction or hydrolysis catalyzed by in vivo enzymes).

The compounds wherein  $R^2$  is a group capable of forming an anion or convertible thereinto chemically (e.g. by oxidation, reduction or hydrolysis) (for example, an optionally protected tetrazolyl group (e.g. a group having the formula:



wherein R is methyl, triphenylmethyl, 2-tetrahydropyranyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, or optionally substituted benzyl such as p-methoxybenzyl and p-nitrobenzyl), cyano and the like), are useful as synthetic intermediates.

Among the above-mentioned groups for  $R^2$ , preferred examples are tetrazolyl groups optionally protected with optionally substituted lower alkyl or acyl, carboxyl groups optionally protected with optionally substituted lower alkyl, and trifluoromethanesulfonic amide.

The benzene ring A may optionally contain substitution and such substituents include halogen (e.g. F, Cl, Br, etc.); nitro; cyano; optionally substituted amino [e.g. amino, N-lower ( $C_{1-4}$ ) alkyl such as methylamino, N,N-dilower ( $C_{1-4}$ ) alkyl amino such as dimethylamino, N-arylamino such as phenylamino, and alicyclic amino such as morpholino, piperidino, piperazino and N-phenylpiperazino]; groups having the formula:  $-W-R$

wherein W is a chemical bond,  $-O-$ ,  $-S-$ , or  $-C-$ ,  
 $\begin{array}{c} || \\ O \end{array}$

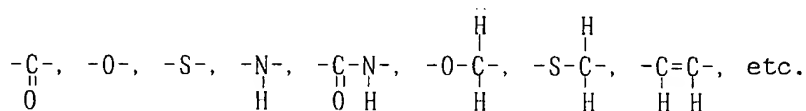
and R is hydrogen or an optionally substituted lower alkyl group (e.g. lower ( $C_{1-4}$ ) alkyl optionally substituted with hydroxyl, optionally substituted amino (e.g. amino, etc.), halogen or lower

(C<sub>1-4</sub>) alkoxy, etc.); groups having the formula:  $-(CH_2)_\ell -CO-D$

wherein D is hydrogen, hydroxyl, amino, N-lower (C<sub>1-4</sub>) alkylamino, N,N-dilower (C<sub>1-4</sub>) alkyl amino or lower (C<sub>1-6</sub>) alkoxy optionally substituted with hydroxyl, optionally substituted amino (e.g. amino, dimethylamino, diethylamino, piperidino, morpholino, etc.), halogen, lower (C<sub>2-6</sub>) alkanoyloxy (e.g. acetyloxy, pivaloyloxy, etc.), 1-lower (C<sub>1-6</sub>) alkoxy or lower (C<sub>1-6</sub>) alkylthio, lower (C<sub>1-6</sub>) alkoxycarbonyloxy (e.g. methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy, cyclohexyloxy carbonyloxy, etc.) on the alkyl moiety, and  $\ell$  is 0 or 1; tetrazolyl optionally protected with, for example, an optionally substituted lower alkyl group (e.g. lower (C<sub>1-4</sub>) alkyl, etc.) or an acyl group (e.g. lower (C<sub>2-5</sub>) alkanoyl, optionally substituted benzoyl, etc.); trifluoromethanesulfonic amide; phosphoric acid; sulfonic acid; etc.

One to three of these substituents may be substituted at various positions of the benzene ring.

X shows that the adjacent phenylene group is bonded to the phenyl group directly or through a spacer with an atomic chain of 2 or less. As the spacer, any one can be exemplified, so long as it is a divalent chain in which the number of atoms constituting the straight chain is 1 or 2, and it may have a side chain. Examples of such spacers include lower (C<sub>1-4</sub>) alkylene,



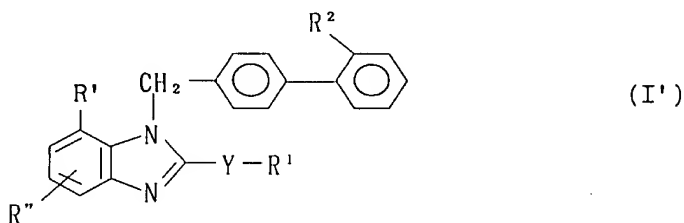
The most preferred X is a chemical bond between the phenylene group and the phenyl group.

Y represents that R' is bonded to the 2-position of benzimidazole through a hetero atom. Examples of Y include --O--,

-SO<sub>m</sub>- wherein m is 0, 1, or 2, -N(R<sup>4</sup>)- wherein R<sup>4</sup> is hydrogen or an optionally substituted lower (C<sub>1-4</sub>) alkyl group, and the like, preferably -O-, -S-, and -NH-, more preferably -O- and -S-, especially -O-.

When R<sup>1</sup> = H, the compounds having the formula (I) [Compound (I)] can exist in two tautomeric forms.

Among the compounds represented by the above formula (I), a preferred embodiment of the invention is a compound of the formula:

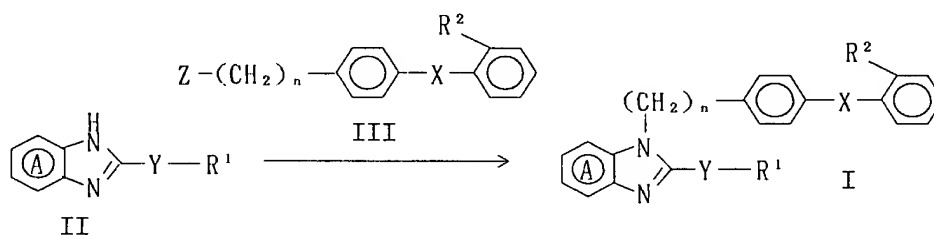


wherein R<sup>1</sup> is lower (C<sub>2-5</sub>) alkyl optionally substituted with hydroxyl, amino, halogen, or a lower (C<sub>1-4</sub>) alkoxy group; R' is a group having the formula: -CO-D' wherein D' is hydroxyl, amino, N-lower (C<sub>1-4</sub>) alkylamino, N,N-dilower (C<sub>1-4</sub>) alkyl amino or lower (C<sub>1-4</sub>) alkoxy optionally substituted with hydroxyl, amino, halogen, or lower (C<sub>1-4</sub>) alkoxy on the alkyl moiety, or tetrazolyl optionally protected with a lower (C<sub>1-4</sub>) alkyl or acyl group (e.g. lower (C<sub>2-5</sub>) alkanoyl, benzoyl, etc.); R<sup>2</sup> is tetrazolyl optionally protected with an optionally substituted lower (C<sub>1-4</sub>) alkyl (e.g. methyl, triphenylmethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl, etc.) or acyl group (e.g. lower (C<sub>2-5</sub>) alkanoyl, benzoyl, etc.), or carboxyl optionally protected with an optionally substituted lower (C<sub>1-4</sub>) alkyl group (e.g. methyl, triphenylmethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl, etc.); R'' is hydrogen, halogen, lower (C<sub>1-4</sub>) alkyl, lower (C<sub>1-4</sub>) alkoxy, nitro or -CO-D'' wherein D'' is hydroxyl or lower (C<sub>1-2</sub>) alkoxy, or

amino optionally substituted with lower ( $C_{1-4}$ ) alkyl (*inter alia* hydrogen, lower ( $C_{1-4}$ ) alkyl, or halogen, more preferably hydrogen); and Y is -O-, -S-, or -N(R<sup>4</sup>)- wherein R<sup>4</sup> is hydrogen or an lower ( $C_{1-4}$ ) alkyl group.

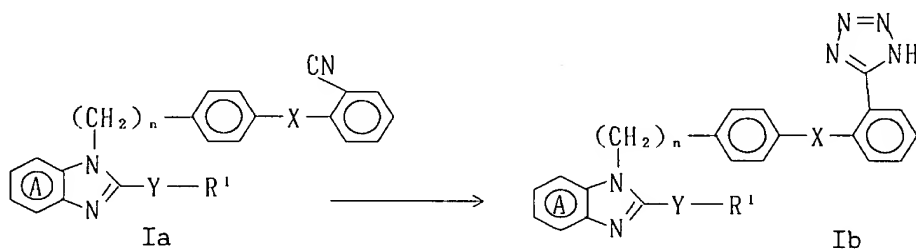
The compounds (I) of the present invention may be prepared by several reaction schemes, as illustrated below for a preferred compound.

Scheme A



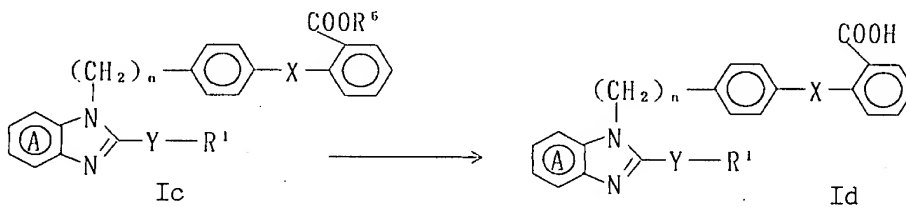
wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, X, Y and n have the above-defined meanings and Z is halogen.

Scheme B



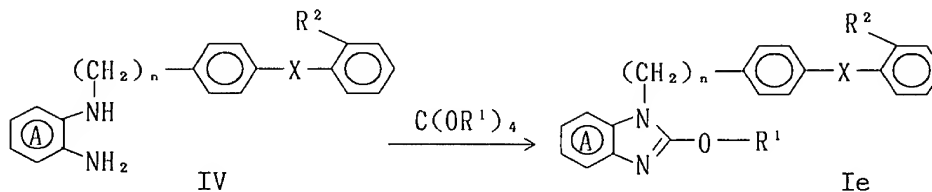
wherein each group has the above-defined meaning.

Scheme C



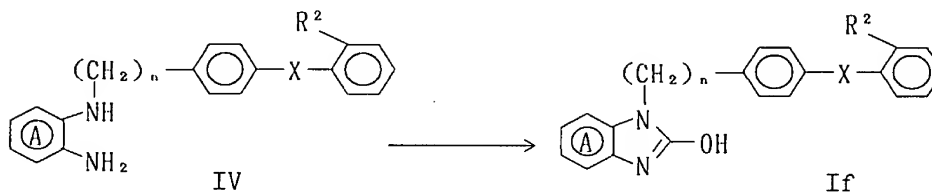
wherein  $R^1$ ,  $R^2$ , A, X, Y and n have the above-defined meanings,  
and  $R^5$  is optionally substituted lower ( $C_{1-6}$ ) alkyl.

Scheme D



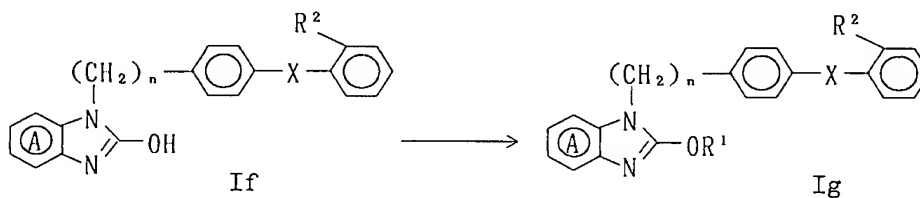
wherein each group has the above-defined meaning.

Scheme E



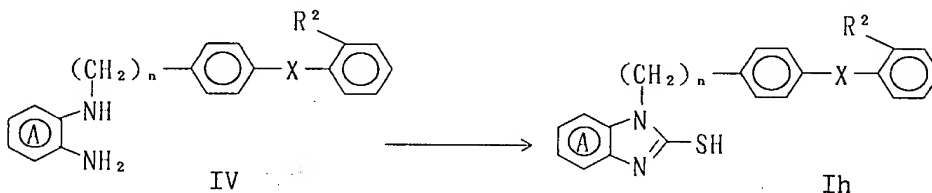
wherein each group has the above-defined meaning.

Scheme F



wherein each group has the above-defined meaning.

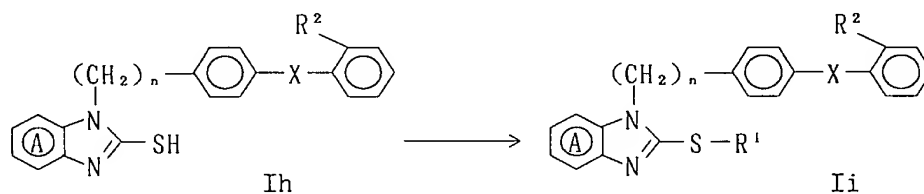
Scheme G



wherein each group has the above-defined meaning.

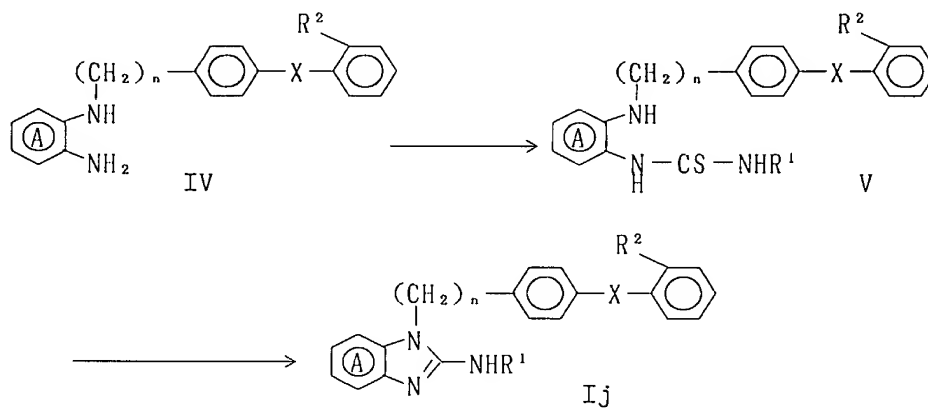


Scheme H



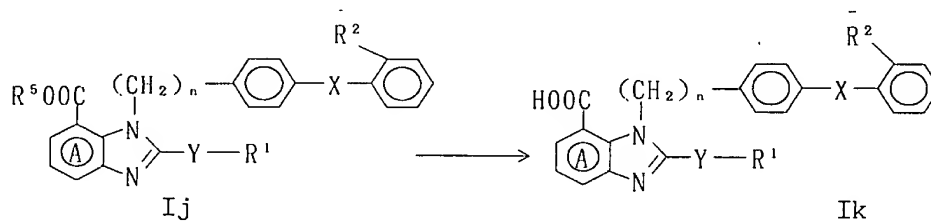
wherein each group has the above-defined meaning.

Scheme I



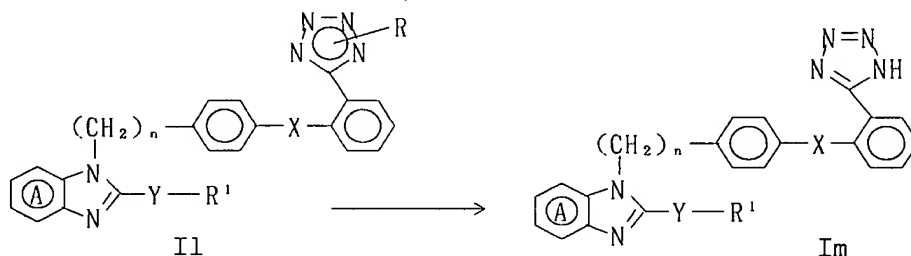
wherein each group has the above-defined meaning.

Scheme J



wherein each group has the above-defined meaning.

# Scheme K



wherein each group has the above-defined meaning.

The reaction as illustrated in Scheme A is an alkylation using an alkylating agent in the presence of a base. One molar portion of the compound (II) is employed with approximately 1 to 3 moles of the base and 1 - 3 moles of the alkylating agent. The reaction is conventionally conducted in solvents such as dimethylformamide, dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, acetonitrile, tetrahydrofuran, acetone, ethylmethylketone, and the like. Examples of such bases include sodium hydride, potassium t-butoxide, potassium carbonate, sodium carbonate, and the like. Examples of such alkylating agents include substituted halides (e.g. chlorides, bromides, iodides, and the like), substituted sulfonate esters (e.g. p-toluenesulfonate esters, and the like), etc. The reaction conditions may vary depending on the combination of the base and the alkylating agent. Advantageously, the reaction is carried out at ice-cooling to room temperature for about 1 - 10 hours.

In the said alkylation, a mixture of two isomers, (I) and (I") is usually obtained depending on the position of the N atom to be alkylated. While the production ratio of Compound (I) and Compound (I") varies with the reaction conditions employed and the substituents on the benzimidazole ring, these two compounds can be obtained easily as pure products respectively by conventional

isolation and/or purification methods (e.g. recrystallization, column chromatography and the like).

The nitrile compound (Ia) is reacted with various azides to form the tetrazole compound (Ib) as illustrated in Scheme B. One molar portion of the compound (Ia) is employed with 1 - 5 moles of the azide. The reaction is conventionally conducted in solvents such as dimethylformamide, dimethylacetamide, toluene, benzene, and the like. Examples of such azides include trialkyltin azide (e.g. trimethyltin azide, tributyltin azide, triphenyltin azide, etc.), hydrogen azide and ammonium salts thereof, and the like. In the case where the organotin azide compound is employed, 1 - 4 moles of the azide are employed per compound (Ia) and the reaction is carried out in toluene or benzene by heating under reflux for a period of 1 - 4 days. When the hydrogen azide or its ammonium salt is used, 1 - 5 moles of sodium azide and ammonium chloride or tertiary amine (e.g. triethylamine, tributylamine, etc.) are employed per compound (Ia) and the reaction is conducted in dimethylformamide at about 100°C - 120°C for about 1 - 4 days. During this reaction, it is preferable to facilitate the reaction by adding an appropriate amount of sodium azide and ammonium chloride. In this case, improvement may sometimes be observed in reaction time and yield by the addition of the azide compound in suitable fractions.

The ester (Ic) is hydrolyzed in the presence of alkali to give the carboxylic acid (Id) as illustrated in Scheme C. This reaction is conducted usually in a solvent such as aqueous alcohol (e.g. methanol, ethanol, methyl cellosolve, etc.) by using alkali in an amount of about 1 to 3 mol. relative to 1 mol. of Compound (Ic). Examples of such alkalis include sodium hydroxide, potassium hydroxide, etc. The reaction is conducted at temperatures ranging from room temperature to about 100°C for about 1 to 10 hours,

preferably around the boiling point of the solvent for about 2 to 5 hours.

The 2-alkoxy derivative (Ie) is obtained by reacting phenylenediamine (IV) with alkyl orthocarbonate as illustrated in Scheme D. The reaction is conducted in the presence of an acid by using alkyl orthocarbonate of about 1 to 3 mol. relative to Compound (IV). Examples of such alkyl orthocarbonates include orthocarbonates of, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, etc. And, by using, for example, acetic acid or p-toluenesulfonic acid, the reaction is accelerated to afford a ring-closed compound in a good yield. As the reaction solvent, halogenated hydrocarbons and ethers can be employed but, usually, it is more convenient to conduct the reaction without a solvent. The reaction is usually conducted at about 70 to 100°C for about 1 to 5 hours. In this reaction, a dialkoxylimino compound is produced as the reaction intermediate, which is then ring-closed into the 2-alkoxy compound (Ie) in the presence of the acid in the reaction system. It is also possible to isolate the reaction intermediate, which is then subjected to ring-closure reaction in the presence of an acid to form the 2-alkoxy compound (Ie).

The phenylenediamino compound (IV) is reacted with various reagents to give the 2-keto compound (or the 2-hydroxy compound, If) as illustrated in Scheme E. This reaction is conducted by using a carbonylating reagent (e.g. urea, diethyl carbonate, bis(1-imidazolyl)ketone, etc.) in an amount of about 1 to 5 mol. relative to 1 mol. of Compound (IV) and, usually, by using, among others, halogenated hydrocarbons (e.g. methylene chloride, chloroform, etc.), alcohols (e.g. methanol, ethanol, etc.) or amides (e.g. dimethylformamide, dimethylacetamide, etc.).

The 2-hydroxy compound (If) is selectively O-alkylated with

a Meerwein reagent to give the 2-alkoxy compound (Ig) as illustrated in Scheme F. This reaction is conducted by using the Meerwein reagent in an amount of about 1 to 3 mol. relative to Compound (If), usually, employing, as the solvent, halogenated hydrocarbons (e.g. methylene chloride, chloroform, etc.) or ethers (e.g. methyl ether, ethyl ether, etc.). Examples of such Meerwein reagents include, among others, trimethyl oxonium fluoroborate ( $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ), triethyl oxonium fluoroborate ( $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ), etc. These are preferably used by in situ preparation according to the method described in literature references [H. Meerwein, Org. Syn. 46. 113 and 120(1966)]. The reaction is preferably conducted at temperatures ranging from about room temperatures to the boiling point of the solvent used for about 2 to 20 hours.

The phenylene diamino compound (IV) is reacted with various reagents in an organic solvent to give the 2-mercapto compound (Ih) as illustrated in Scheme G. Relative to 1 mol. of the phenylene diamino compound (IV), about 1 to 3 mol. of a thiocarbonylating agent (e.g. carbon disulfide, thiourea, potassium xanthate, etc.) or isothiocyanate (e.g. methyl isothiocyanate, ethyl isothiocyanate, etc.) is used. As the reaction solvent, alcohols (e.g. methanol, ethanol, etc.), amides (e.g. dimethylformamide, dimethylacetamide, etc.) or the like can be used. The reaction is preferably conducted at temperatures ranging from room temperatures to the boiling point of the solvent used for about 5 to 20 hours.

The 2-mercapto compound (Ih) is alkylated in the presence of a base in an organic solvent to give the alkylthio compound (Ii) as illustrated in Scheme H. The reaction is conducted by using, relative to 1 mol. of Compound (Ih), about 1 to 3 mol. of the base and about 1 to 3 mol. of the alkylating agent usually in a solvent such as dimethylformamide, dimethylacetamide, dimethylsulfoxide,

acetonitrile, acetone, ethyl methyl ketone, ethanol, methanol and water. As the base, there is used sodium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydride, potassium t-butoxide, potassium hydroxide or the like. As the alkylating agent, there is used, for example, a halide (e.g. methyl iodide, ethyl iodide, propyl iodide, butyl iodide, and bromide or chloride thereof). The reaction is conducted usually at temperatures ranging from ice-cooling to the boiling point of the solvent used, while the reaction conditions vary with the base, the alkylating agent and the solvent employed.

The phenylenediamine (IV) is reacted with isothiocyanate to form the thiourea compound (V), which is then subjected to desulfurization-cyclization to give the 2-substituted amino compound (Ij) as illustrated in Scheme I. The reaction is conducted by using about 1 to 3 mol. of isothiocyanate relative to 1 mol. of Compound (IV) usually in halogenated hydrocarbons (e.g. chloroform, methylene chloride, etc.), ethers (e.g. tetrahydrofuran, dioxane, etc.), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, etc.), alcohols (e.g. methanol, ethanol, etc.), acetonitrile, dimethylformamide or the like. The reaction can also be conducted without these solvents. Examples of such isothiocyanates include isothiocyanates of methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, etc. The reaction is conducted preferably at temperatures ranging from room temperatures to about 50°C for about 10 to 60 hours. The desulfurization-cyclization can be conducted in a manner as described below.

The reaction is conducted, in halogenated hydrocarbons (e.g.  $\text{HgCl}_2$ ), by using about 1 to 3 mol. of a metal halide (e.g.  $\text{HgCl}_2$ ) relative to 1 mol. of the thiourea (V) obtained by the above-mentioned method. The reaction is conducted preferably at temperatures ranging from room temperature to the boiling point of a solvent employed for about 3 to 10 hours. The reaction can also

be conducted by using about 1 to 3 mol. of methyl iodide relative to 1 mol. of thiourea (V) in alcohols (e.g. methanol or ethanol), preferably at temperatures ranging from room temperature to about the boiling point of the solvent for about 3 to 15 hours.

The carboxylic acid (Ik) is formed by the alkaline hydrolysis of the carboxylic acid ester compound (Ij) as illustrated in Scheme J. The reaction is conducted by using about 1 to 3 mol. of alkali relative to 1 mol. of Compound (Ij) usually in a solvent such as an aqueous alcohol (e.g. methanol, ethanol, methyl cellosolve, etc.). Examples of such alkalis include sodium hydroxide, potassium hydroxide or the like. The reaction is conducted at temperatures ranging from room temperature to about 100°C for about 1 to 10 hours, preferably at about the boiling point of a solvent used for about 3 to 5 hours.

The protected tetrazole derivative (Il) is deprotected to give Compound (Im) as depicted in Scheme K. Conditions of the deprotection depend on the protective group (R) then used. When R is triphenylmethyl, 2-tetrahydropyranyl, methoxymethyl, ethoxymethyl or the like, it is convenient to conduct the reaction in an aqueous alcohol (e.g. methanol, ethanol, etc.) containing about 0.5N to 2N hydrochloric acid or acetic acid at about room temperatures for about 1 to 10 hours.

The reaction products obtained as above by the reaction processes (A) to (L), can be easily isolated and/or purified by or according to conventional methods such as, for example, column chromatography, recrystallization and the like.

And, by conventional means, the compounds (I) can be formed as salts with non-toxic, physiologically or pharmaceutically acceptable acids or bases, for example salts with an inorganic acid such as hydrochloride, sulfate or nitrate, and, depending on

compounds, salts with an organic acid such as acetate, oxalate, succinate or maleate, salts with an alkali metal such as sodium salt or potassium salt, or salts with an alkaline earth metal such as calcium salt.

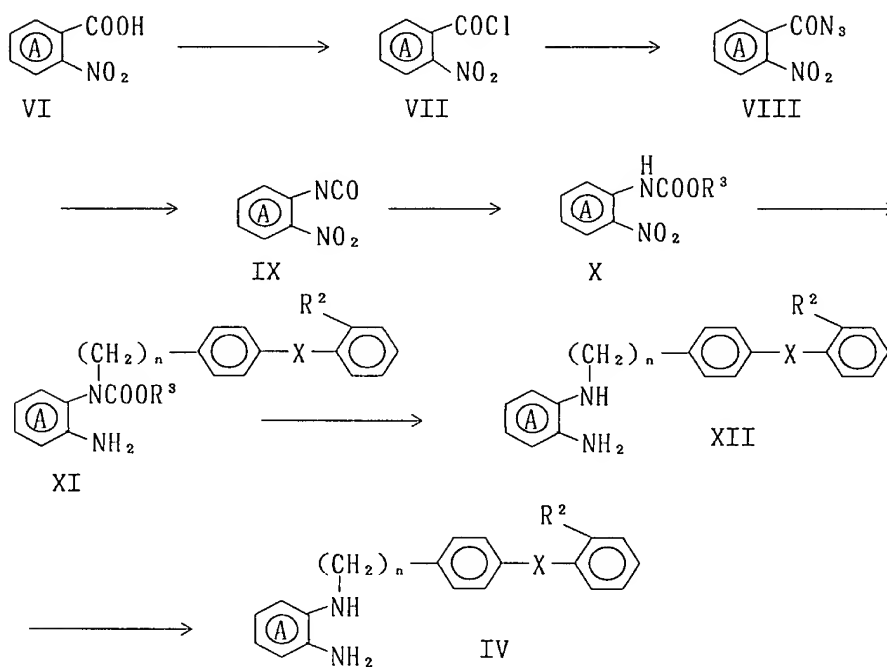
For the synthesis of these compounds (I), the starting compounds (II), (III) and (IV) can be synthesized by or according to the methods described in, for example, the following literature references or methods analogous thereto, namely, by the reactions (L), (M), (N) and (O) as depicted below.

- (1) P. N. Preston, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 40, ed. by P. N. Preston, John Wiley & Sons Inc., New York (1981), pp. 1-286,
- (2) E. S. Schipper and A. R. Day, Heterocyclic Compounds, Vol. 5, ed. by R. C. Elderfield, John Wiley & Sons Inc., New York (1965), pp. 194-297,
- (3) N. J. Leonard, D. Y. Curtin, & K. M. Beck, J. Am. Chem. Soc. 69, 2459 (1947),
- (4) S. Weiss, H. Michaud, H. Prietzel, & H. Kromer, Angew. Chem. 85, 866 (1973),
- (5) W. B. Wright, J. Heterocycl. Chem., 2, 41 (1965),
- (6) A. M. E. Omar, Synthesis, 1974, 41,
- (7) D. J. Brown & R. K. Lynn, J. Chem. Soc.(Perkin I), 1974, 349,
- (8) J. A. Van Allan & B. D. Deacon, Org. Syn., 30, 56 (1950),
- (9) S. P. Singh, S. S. Parmar & B. R. Pandey, J. Heterocycl. Chem., 14, 1093 (1977),
- (10) S. Nakajima, I. Tanaka, T. Seki & T. Anmo, Yakugaku Zasshi, 78, 1378 (1959),
- (11) K. Seno, S. Hagishita, T. Sato & K. Kuriyama, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1984, 2013,
- (12) D. R. Buckle et al., J. Med. Chem., 30, 2216 (1987),



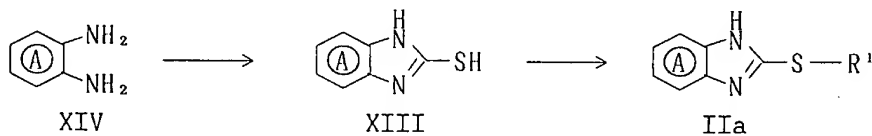
(13) R. P. Gupta, C. A. Larroquette & K. C. Agrawal, J. Med. Chem.,  
 25, 1342 (1982), etc.

Scheme L



[wherein R<sup>2</sup>, A, X and n are of the same meaning as defined above; and R<sup>3</sup> stands for a lower (C<sub>1-4</sub>) alkyl group].

Scheme M



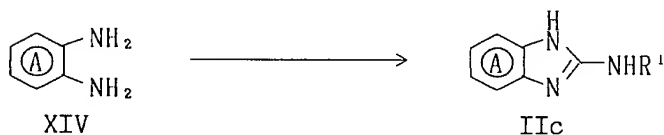
[wherein each group is of the same meaning as defined above].

Scheme N



[wherein each group is of the same meaning as defined above].

Scheme O



[wherein each group is of the same meaning as defined above].

The compounds (I) and the salts thereof thus produced are less toxic, strongly inhibit the vasoconstrictive and hypertensive actions of angiotensin II, exert a hypotensive effect in animals, in particular mammals (e.g. human, dog, rabbit, rat, etc.), and therefore they are useful as therapeutics for not only hypertension but also circulatory diseases such as heart failure (hypertrophy of the heart, cardiac insufficiency, cardiac infarction or the like), strokes, cerebral apoplexy, etc. For therapeutic use, the compounds (I) and salts thereof can be orally or parenterally administered as pharmaceutical compositions or formulations (e.g. powders, granules, tablets, capsules, injections, and the like) comprising at least one such compound alone or in admixture with pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and/or diluents.

Specific dose levels for any particular patient will be employed depending upon a variety of factors. The dose varies with the diseases to be treated, symptoms, subjects and administration routes, and it is desirable that a daily dose of 10 to 100 mg for oral administration or 5 to 50 mg for intravenous injection is divided

into 2 to 3 administrations when used for treating adult essential hypertension.

### Examples

By the following formulation examples, working examples, experimental examples and reference examples, the present invention will be explained more concretely, but they should not be interpreted as limiting the invention in any manner.

### Formulation Examples

When the compound (I) of the present invention is used as a therapeutic agent for circulatory failures such as hypertension, heart diseases, strokes, etc., it can be used in accordance with, for example, the following formulations.

#### 1. Capsules

(1)	2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylic acid	10 mg
(2)	lactose	90 mg
(3)	fine crystalline cellulose	70 mg
(4)	magnesium stearate	10 mg
	one capsule	180 mg

(1), (2), (3) and a half of (4) are mixed and granulated. To the granules is added the remainder of (4), and the whole is filled into gelatin capsules.

#### 2. Tablets

(1)	2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylic acid	10 mg
(2)	lactose	35 mg
(3)	corn starch	150 mg
(4)	fine crystalline cellulose	30 mg
(5)	magnesium stearate	5 mg
	one tablet	230 mg

(1), (2), (3), two thirds of (4) and a half of (5) are mixed and granulated. To the granules are added the remainders of (4) and (5), followed by subjecting the granules to compression molding.

### 3. Injections

(1)	2-methylthio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylic acid disodium salt	10 mg
(2)	inositol	100 mg
(3)	benzyl alcohol	20 mg
	one ampoule	130 mg

(1), (2) and (3) are dissolved in distilled water for injection to make the whole volume 2 ml, which is filled into an ampoule. The whole process is conducted under sterile conditions.

#### Reference Example 1

##### 2-Propoxybenzimidazole

To a solution of o-phenylenediamine (2 g) in propyl orthocarbonate (5 ml) was added acetic acid (1.1 ml) and the solution was stirred at 80°C for 3 hours. To the reaction mixture was added ethyl acetate, and the solution was washed with an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and water, then dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), followed by concentration to dryness. The concentrate was purified by column chromatography on silica gel to give crystals. Recrystallization from ethyl acetate - benzene afforded colorless crystals (1.54 g, 47%), m.p. 163-164°C.

#### Reference Example 2

##### Ethyl 2-carboxy-3-nitrobenzoate

A mixture of 3-nitrophthalic acid (35 g) in ethanol (300 ml) containing conc. sulfuric acid (20 ml) was heated under reflux for 24 hours. The solvent was evaporated in vacuo and the

residue was poured into cold water (700 ml). The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and shaken with an aqueous solution of potassium carbonate. The aqueous layer was made acidic with hydrochloric acid and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with water, then dried, followed by evaporation of the solvent. The resultant solid (29 g, 74%) was used for the subsequent reaction without purification.

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43(3H,t), 4.47(2H,q), 7.70(1H,t),  
8.40(2H,d), 9.87(1H,br s)

IR(Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1535, 1350, 1300, 1270

#### Reference Example 3

##### Ethyl 2-t-butoxycarbonylamino-3-nitrobenzoate

A mixture of ethyl 2-carboxy-3-nitrobenzoate (23.9 g) and thionyl chloride (12 ml) in benzene (150 ml) were heated under reflux for 3 hours. The reaction mixture was concentrated to dryness. The resultant acid chloride (26 g, quantitative) was dissolved in methylene chloride (20 ml). The solution was added dropwise to a mixture of sodium azide (9.75 g) in dimethylformamide(DMF) (20 ml) with stirring vigorously. The reaction mixture was poured into a mixture of ether-hexane (3 : 1, 200 ml) and water (250 ml) to separate into two layers. The organic layer was washed with water, then dried, followed by evaporation of the solvent. The residue was dissolved in t-butanol (200 ml) and the solution was heated gradually with stirring, followed by heating under reflux for 2 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo to give an oily product (30 g).

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40(3H,t), 1.53(9H,s), 4.43(2H,q),  
7.23(1H,t), 8.03-8.27(2H,m), 9.70(1H,br s)

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3320, 2980, 1740, 1585, 1535, 1500, 1440, 1375,

1265, 1155

Reference Example 4

Ethyl 2-[[2'-cyanobiphenyl]]amino]-3-nitrobenzoate

To a solution of ethyl 2-t-butoxycarbonylamino-3-nitrobenzoate (20 g) in tetrahydrofuran (50 ml) was added, while stirring under ice-cooling, sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 2.8 g). The mixture was stirred at room temperature for 20 minutes and to the mixture were then added 4-(2-cyanophenyl)benzyl bromide (18 g) and potassium iodide (360 mg), followed by heating for 10 hours under reflux. The solvent was evaporated to dryness and the residue was partitioned between water (250 ml) and ether (200 ml). The organic layer was washed with water, dried and concentrated to give a yellow syrup. The syrup was dissolved in a mixture of trifluoroacetic acid (60 ml) and methylene chloride (40 ml) and the solution was stirred for one hour at room temperature. The reaction mixture was concentrated to dryness and to the residue was added ethyl ether (200 ml) to give crystals. The crystals were collected by filtration, washed with ether to give pale yellow crystals (22.1 g, 85%), m.p. 118-119°C.

<sup>1</sup>H-NMR(90MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37(3H,t), 4.23(2H,s), 4.37(2H,q),

6.37(1H,t), 7.33-7.83(9H,m), 7.97-8.20(2H,m)

IR(Nujol)cm<sup>-1</sup>: 3280, 2220, 1690, 1575, 1530, 1480, 1450, 1255, 1105,  
755

Reference Example 5

Ethyl 3-amino-2-[[2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]amino]benzoate

To a solution of ethyl 2-[[[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-amino]nitrobenzoate (10.4 g) in ethanol (50 ml) was added stannous dichloride dihydrate (28.1 g) and the mixture was stirred at 80°C for two hours. The solvent was evaporated to dryness. To the ice-cooling mixture of the residue in ethyl acetate (300 ml) was added

dropwise 2N NaOH (500 ml) with stirring. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (200 ml x 2). The organic layers were combined, washed with water, and dried. The solvent was evaporated to dryness and the residue was purified by column chromatography on silica gel to give crystals. Recrystallization from ethyl acetate - hexane gave colorless crystals (7.3 g, 79%), m.p. 104-105°C.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33(3H,t), 4.23(2H,s), 4.27(2H,q),

6.83-6.93(2H,m), 7.35-7.55(7H,m), 7.64(1H,dt), 7.76(dd)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3445, 3350, 2220, 1680, 1470, 1280, 1240, 1185, 1160, 1070, 1050, 1020, 805, 750

#### Reference Example 6

#### Ethyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methoxybenzimidazole-7-carboxylate

Acetic acid (0.2 g) was added to a solution of ethyl 3-amino-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]amino]benzoate (1.1 g) in methyl orthocarbonate (5 ml). The mixture was stirred at 80°C for one hour. The reaction mixture was concentrated, and the concentrate was extracted with ethyl acetate. The organic layer was then washed with an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and water.

The solvent was evaporated in vacuo to give crystals.

Recrystallization from ethyl acetate - benzene afforded colorless crystals (1.09 g, 90%), m.p. 160-161°C.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23(3H,t), 4.23(2H,q), 4.26(3H,s),

5.72(2H,s), 7.09(2H,d), 7.20(1H,t), 7.38-7.48(4H,m),

7.58-7.66(2H,m), 7.73-7.79(2H,m)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3000, 2220, 1725, 1560, 1465, 1440, 1415, 1285, 1250, 1220, 1040, 760, 750, 740

#### Reference Example 7

##### Ethyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-ethoxybenzimidazole-7-carboxylate

Acetic acid (0.2 g) was added to a solution of ethyl 3-amino-2-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]aminobenzoate (1.0 g) in ethyl orthocarbonate (5 ml). The mixture was stirred at 80°C for one hour. The reaction mixture was concentrated, and the concentrate was dissolved in ethyl acetate. The solution was washed with an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and water. The solvent was evaporated to give crystals. Recrystallization from ethyl acetate - benzene afforded colorless crystals (0.79 g, 69%), m.p. 131-132°C.

Elemental Analysis for  $C_{26}H_{23}N_3O_3$  :

	C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.:	73.39;	5.45;	9.88
Found :	73.36;	5.42	9.83

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24(3H,t), 1.49(3H,t), 4.24(2H,q), 4.68(2H,q), 5.72(2H,s), 7.10(2H,d), 7.19(1H,t), 7.38-7.46(4H,m), 7.56-7.66(2H,m), 7.73-7.77(2H,m)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2220, 1720, 1550, 1480, 1430, 1280, 1245, 1215, 1040, 760, 740

#### Reference Example 8

##### Ethyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-propoxybenzimidazole-7-carboxylate

Acetic acid (0.2 g) was added to a solution of ethyl 3-amino-2-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]amino]benzoate (0.9 g) in propyl orthocarbonate (5 ml). The mixture was stirred at 80°C for one hour. The reaction mixture was concentrated, and the concentrate was dissolved in ethyl acetate. The solution was washed with an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. The solvent was evaporated to give crystals. Recrystallization from ethyl acetate - benzene



afforded colorless crystals (0.72 g, 68%), m.p. 90-92°C.

Elemental Analysis for  $C_{27}H_{25}N_3O_3$  :

C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Calcd.:	73.79;	5.73;	9.56
---------	--------	-------	------

Found :	73.84;	5.79;	9.54
---------	--------	-------	------

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.01(3H,t), 1.25(3H,t), 1.80-1.97(2H,m),  
4.24(2H,q), 4.57(2H,q), 5.72(2H,s), 7.11(2H,d), 7.19(1H,t),  
7.38-7.46(4H,m), 7.56-7.66(2H,m), 7.73-7.77(2H,m)

IR(KBr)  $cm^{-1}$ : 2220, 1725, 1550, 1480, 1460, 1430, 1370, 1280, 1245,  
1210, 1115, 1040, 760, 750, 740

#### Reference Example 9

##### Ethyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-mercaptobenzimidazole-7-carboxylate

A mixture of ethyl 3-amino-2-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]amino]benzoate (5.6 g) and sodium O-ethyl dithiocarbonate (7.3 g) in ethanol (50 ml) was heated for 8 hours under reflux. The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in water. The solution was adjusted to pH 3-4 with hydrochloric acid. Precipitating crystals were collected by filtration, followed by recrystallization from ethanol to afford yellow crystals (5.0 g, 80%), m.p. 225-227°C.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 1.08(3H,t), 4.12(2H,q), 5.90(2H,brs),  
7.08(2H,d), 7.27(1H,t), 7.38-7.59(6H,m), 7.76(1H,dt),  
7.92(1H,dd)

IR(KBr)  $cm^{-1}$ : 2210, 1720, 1460, 1440, 1420, 1375, 1335, 1265, 1180,  
1135, 1115, 1100, 985, 760, 740

Reference Example 10

Methyl 2-[[[(2'-cyanobiphenyl)methyl]amino]-3-nitrobenzoate

A mixture of ethyl 2-[[[(2'-cyanobiphenyl)methyl]amino]-3-nitrobenzoate (5 g) and sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 1.62 g) in methanol (50 ml) was stirred at room temperature for one day. The reaction mixture was concentrated and the residue was poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (100 ml), followed by extraction with chloroform. The organic layer was washed with water, dried and concentrated to dryness to give crystals. Recrystallization from ethyl acetate - hexane afforded pale yellow crystals (3.98 g, 83%), m.p. 106-108°C.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.81(3H,s), 3.97(2H,br s), 4.23(2H,s),  
6.40(1H,br s), 6.88-6.91(2H,m), 7.34-7.55(7H,m),  
7.65(1H,dt,J=1.2, 7.7Hz), 7.77(1H,dd,J=1.4,8.0Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3410, 3350, 2225, 1695, 1485, 1470, 1290, 1200, 780,  
760

Reference Example 11

Methyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-ethoxybenzimidazole-7-carboxylate

Acetic acid (0.37 g) was added to a solution of methyl 3-amino-2-[[[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]amino]benzoate (2.03 g) in ethyl orthocarbonate (5 ml), and the mixture was stirred at 80°C for one hour. The reaction mixture was concentrated to dryness and the residue was dissolved in ethyl acetate. The solution was washed with an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and water. The solvent was evaporated in vacuo to give crystals.

Recrystallization from ethyl acetate - hexane afforded colorless crystals (2.01 g, 86%), m.p. 168.5-169.5°C.

Elemental Analysis :

C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.: 72.98;	5.14;	10.21
Found : 72.71;	5.12;	9.97

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.42(3H,t,J=7.1Hz), 3.71(3H,s),  
4.63(2H,q,J=7.1Hz), 5.59(2H,s), 7.09(2H,d,J=8.4Hz),  
7.20(1H,t,J=7.9Hz), 7.45-7.59(5H,m), 7.69-7.80(2H,m),  
7.92(1H,dd,J=1.4,7.8Hz)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2225, 1725, 1550, 1480, 1430, 1350, 1280, 1250, 1040,  
760, 750

Reference Example 12

Ethyl 2-[[[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]amino]-3-(3-ethylthioureido)benzoate

A mixture of ethyl 3-amino-2-[[[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]amino]benzoate (1.61 g), ethyl isothiocyanate (1.5 ml) and ethanol (1 ml) was stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture was dissolved in ethyl acetate and the solution was washed with water, dried and concentrated to dryness to give crystals. Recrystallization from ethyl acetate - hexane afforded pale yellow crystals (1.92 g, 91%), m.p. 108-110°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.15(3H,t), 1.40(3H,t), 3.50-3.70(2H,brs),  
4.37(2H,q), 4.56(2H,d), 6.07(1H,t), 6.78(1H,t), 7.19-7.24(1H,m),  
7.38-7.53(6H,m), 7.63(1H,dt), 7.72-7.76(1H,m), 7.99(1H,dd),  
8.29(1H,br s)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3375, 3320, 3150, 2975, 2220, 1740, 1680, 1540, 1510,  
1450, 1300, 1225, 1180, 1150, 760, 750

Reference Example 13

Ethyl 2-[[[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]amino]-3-(3-propylthioureido)benzoate

In substantially the same manner as Reference Example 12, desired pale yellow syrup (2.0 g, 98%) was obtained from ethyl 3-amino-2-[[[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]amino]benzoate (1.6 g), propyl isothiocyanate (1.5 ml) and ethanol (1 ml).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88(3H,t), 1.40(3H,t), 1.48-1.67(2H,m), 3.42-3.68(2H,br s), 4.37(2H,q), 4.56(2H,d), 6.13(1H,t), 6.78(1H,t), 7.21-7.25(1H,m), 7.36-7.53(6H,m), 7.64(1H,dt), 7.73-7.77(1H,m), 7.99(1H,dd), 8.20-8.40(1H,br s)  
 $\text{IR(Neat)}\text{cm}^{-1}$ : 3325, 3175, 2960, 2930, 2875, 2220, 1710, 1690, 1590, 1475, 1360, 1175, 1140, 1090, 1020, 760

Reference Example 14

Ethyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-ethylamino-benzimidazole-7-carboxylate

Methyl iodide (4.5 g) was added to a solution of ethyl 2-[[[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]amino]-3-(ethylthioureido)benzoate (1.8 g) in ethanol (50 ml), and the mixture was heated under reflux for 12 hours. To the reaction mixture was added 1N-HCl (60 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated to dryness and the concentrate was dissolved in ethyl acetate. The solution was washed with an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and water and dried. The solvent was evaporated to dryness and the residue was purified by column chromatography on silica gel to afford yellow syrup (0.96 g, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23(6H,t), 3.48-3.62(2H,m), 4.09(1H,t), 4.23(2H,q), 5.57(2H,s), 7.15(1H,t), 7.25(2H,d), 7.40-7.77(8H,m)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup>: 3400, 3225, 2975, 2930, 2210, 1710, 1610, 1570, 1480,  
1425, 1365, 1320, 1270, 1250, 1210, 1130, 1100, 1060,  
770, 750

Reference Example 15

Ethyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-propylamino-  
benzimidazole-7-carboxylate

In substantially the same manner as Reference Example 14, desired yellow syrup (1.2 g, 65%) was obtained from a solution of ethyl 2-[[[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]amino]-3-(3-propylthioureido)-benzoate (2.0 g) and methyl iodide (4.8 g) in ethanol (50 ml).

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.87(3H,t), 1.25(6H,t), 1.52-1.70(2H,m),  
3.42-3.52(2H,m), 4.12(1H,t), 4.25(2H,q), 5.58(2H,s), 7.16(1H,t),  
7.29(2H,d), 7.41-7.78(8H,m)

IR(Neat)cm<sup>-1</sup>: 3400, 3250, 2975, 2950, 2890, 2225, 1715, 1620, 1590,  
1570, 1480, 1430, 1370, 1285, 1220, 1135, 1070, 760

Working Example 1

Ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]-  
methyl]benzimidazole-7-carboxylate

A mixture of ethyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-ethoxybenzimidazole-7-carboxylate (0.7 g) and trimethyltin azide (0.7 g) in toluene (15 ml) was heated under reflux for 4 days. The reaction mixture was concentrated to dryness and to the residue were added methanol (20 ml) and 1N-HCl (10 ml). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and adjusted to pH 3 to 4 with 1N NaOH. After removal of the solvent, the residue was partitioned between chloroform and water. The organic layer was washed with water and dried, and the solvent was evaporated to dryness to give a syrup. The syrup was purified by column chromatography on silica gel to give crystals. Recrystallization from ethyl acetate - benzene afforded colorless crystals

(0.35 g, 45%), m.p. 158-159°C.

Elemental Analysis for  $C_{26}H_{24}N_6O_3$ :

C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.: 66.65;	5.16;	17.94
Found : 66.61;	5.05;	17.84

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.09(3H,t), 1.43(3H,t), 4.02(2H,q),  
4.30(2H,q), 5.57(2H,s), 6.71(2H,d), 6.83-6.96(4H,m),  
7.27-7.31(1H,m), 7.40(1H,dd), 7.55-7.66(2H,m), 8.04-8.09(1H,m)  
 $\text{IR(KBr)}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1605, 1540, 1470, 1430, 1250, 1040, 750

Working Example 2

2-Ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-  
benzimidazole-7-carboxylic acid

A solution of ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-  
biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate (0.24 g) and 1N  
NaOH (1.5 ml) in ethanol (4 ml) was stirred at 80°C for one hour.  
The reaction mixture was concentrated, and the concentrate was  
extracted with water and ethyl acetate. The aqueous layer was  
adjusted to pH 3-4 with 1N-HCl to give crystals. Recrystallization  
of the crystals from ethyl acetate - methanol afforded colorless  
crystals (0.15 g, 67%), m.p. 183-185°C.

Elemental Analysis for  $C_{24}H_{20}N_6O_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ :

C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.: 64.91;	4.63;	18.93
Found : 65.04;	4.51;	18.77

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.38(3H,t), 4.58(2H,q), 5.63(2H,s),  
6.97(4H,q), 7.17(1H,t), 7.47-7.68(6H,m)  
 $\text{IR(KBr)}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1550, 1480, 1430, 1280, 1240, 1040, 760

Working Example 3Ethyl 2-propoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]-methyl]benzimidazole-7-carboxylate

A mixture of ethyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-propoxybenzimidazole-7-carboxylate (0.69 g) and trimethyltin azide (0.7 g) in toluene (15 ml) was heated for 4 days under reflux. The reaction mixture was concentrated to dryness and to the mixture was added methanol (20 ml) and 1N-HCl (10 ml). After stirring at room temperature for 30 minutes, the mixture was adjusted to pH 3-4 with 1N NaOH. After removal of the solvent, the residue was extracted with chloroform-water. The organic layer was washed with water and dried, and the solvent was evaporated to dryness to give a syrup. The syrup was purified by column chromatography on silica gel to give crystals. Recrystallization from ethyl acetate - benzene afforded colorless crystals (0.31 g, 43%), m.p. 157-159°C.

Elemental Analysis for  $C_{27}H_{26}N_6O_3$ :

C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

Calcd.: 67.21;	5.43;	17.42
----------------	-------	-------

Found : 67.26;	5.45;	17.28
----------------	-------	-------

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03(3H,t), 1.13(3H,t), 1.75-1.92(2H,m), 4.05(2H,q), 4.23(2H,q), 5.57(2H,s), 6.75(2H,d), 6.90(2H,d), 6.96(2H,d), 7.28-7.33(1H,m), 7.39-7.44(2H,m), 7.57-7.62(2H,m), 8.07-8.11(1H,m)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1540, 1470, 1430, 1280, 1250, 1130, 1020, 750

Working Example 42-Propoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-benzimidazole-7-carboxylic acid

A solution of ethyl 2-propoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate (0.23 g) in ethanol (4 ml) containing 1N-NaOH (1.5 ml) was heated at 80°C for 2 hours.

The reaction mixture was concentrated to dryness and the residue was extracted with water and ethyl acetate. The aqueous layer was adjusted to pH 3-4 with 1N-HCl to give crystals. Recrystallization from ethyl acetate - methanol afforded colorless crystals (0.15 g, 69%), m.p. 174-175°C.

Elemental Analysis for  $C_{25}H_{22}N_6O_3 \cdot 0.3H_2O$ :

C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.: 65.29;	4.95;	18.27
Found : 65.41;	4.92;	18.20

$^1H$ -NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.92(3H,t), 1.70-1.87(2H,m), 4.47(2H,q), 5.63(2H,s), 6.96(4H,dd), 7.16(1H,t), 7.42-7.67(6H,m)

IR(KBr)  $cm^{-1}$ : 1700, 1550, 1430, 1290, 1240, 765

#### Working Example 5

Ethyl 2-mercapto-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]-methyl]benzimidazole-7-carboxylate

A mixture of ethyl [1-(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-mercaptobenzimidazole-7-carboxylate (4.1 g) and trimethyltin azide (8.0 g) in toluene (100 ml) was heated for 4 days under reflux. The solvent was evaporated to dryness and the residue was stirred in a mixture of conc. hydrochloric acid (2 ml) and methanol (20 ml) at room temperature for 20 minutes. To the reaction mixture was added 1N-NaOH to adjust to about pH 4 and then the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried, and concentrated to dryness to give crystals. Recrystallization from chloroform gave colorless crystals (5.0 g, 89%), m.p. 263-264°C (decomp.).

Elemental Analysis for  $C_{24}H_{20}N_6O_2S \cdot 1/2H_2O$ :

C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.: 61.92;	4.55;	18.05
Found : 61.99;	4.30;	17.86



<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.10(3H,t), 4.09(2H,q), 5.82(2H,br s),  
6.87(2H,d), 7.00(2H,d), 7.26(1H,t), 7.37-7.69(6H,m)  
IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1720, 1460, 1440, 1365, 1340, 1260, 1180, 1145, 1150,  
1110, 990, 745

#### Working Example 6

##### Ethyl 2-methylthio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]-methyl]benzimidazole-7-carboxylate

To a solution of ethyl 2-mercapto-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]benzimidazole-7-carboxylate (0.68 g) in ethanol (10 ml) containing 1N-NaOH (3.0 ml) was added methyl iodide (0.24 g), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was neutralized with dilute hydrochloric acid to give crystals. The crystals were purified by column chromatography on silica gel. Recrystallization from ethyl acetate afforded colorless prisms (0.31 g, 44%), m.p. 207-208°C (decomp.).

Elemental Analysis for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S:

C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.: 63.81;	4.71;	17.86
Found : 63.55;	4.81;	17.50

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.13(3H,t), 2.77(3H,s), 4.14(2H,q),  
5.62(2H,s), 6.84(2H,d), 7.26(1H,t), 7.46-7.70(5H,m)  
IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1705, 1480, 1450, 1420, 1360, 1340, 1275, 1255, 1190,  
1140, 1100, 1025, 990, 770, 750

#### Working Example 7

##### Ethyl 2-methylthio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate

To a solution of ethyl 2-mercapto-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate (0.91 g) in ethanol (13 ml) containing 1N-NaOH (4 ml) was added ethyl iodide (0.34 g), and the mixture was stirred at room temperature for 4

hours. The reaction mixture was adjusted to pH 4 with dilute hydrochloric acid to give crystals. The crystals were collected by filtration and purified by column chromatography on silica gel. Recrystallization from ethyl acetate gave colorless prisms (0.55 g, 57%), m.p. 153-154°C (decomp.).

Elemental Analysis for  $C_{26}H_{24}N_6O_2S$ :

	C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.:	64.44;	4.99;	17.34
Found :	64.37;	5.05;	17.20

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.19(3H,t), 1.37(3H,t), 3.20(2H,q), 4.12(2H,q), 5.67(2H,s), 6.75(2H,d), 6.92(2H,d), 7.05(1H,t), 7.26-7.34(2H,m), 7.50(1H,dd), 7.53-7.63(2H,m), 8.05-8.11(1H,m)  
IR(KBr)  $cm^{-1}$ : 1715, 1450, 1420, 1365, 1345, 1280, 1195, 1145, 1110, 1035, 1015, 990, 760, 745

#### Working Example 8

##### Ethyl 2-propylthio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate

Propyl iodide (0.37 g) was added to a solution of ethyl 2-mercapto-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-benzimidazole-7-carboxylate (0.91 g) in ethanol (13 ml) containing 1N NaOH (4.0 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was adjusted to about pH 4 with dilute hydrochloric acid to give crystals. The crystals were collected by filtration and purified by column chromatography on silica gel. Recrystallization from ethyl acetate - hexane gave colorless prisms (0.4 g, 40%), m.p. 177-178°C (decomp.).

Elemental Analysis for  $C_{27}H_{26}N_6O_2S$ :

	C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.:	65.04;	5.26;	16.85
Found :	64.88;	5.25;	16.78

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04(3H,t), 1.19(3H,t), 1.76(2H,m),  
3.18(2H,t), 4.12(2H,q), 5.69(2H,s), 6.75(2H,d), 6.93(2H,d),  
7.05(1H,t), 7.27-7.34(2H,m), 7.50(1H,dd), 7.54-7.63(2H,m),  
8.07-8.12(1H,m)  
 $\text{IR(KBr)}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1450, 1420, 1380, 1365, 1350, 1280, 1260, 1190,  
1145, 1035, 1020, 990, 760, 745

Working Example 9

2-Methylthio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]-  
methyl]benzimidazole-7-carboxylic acid

A solution of ethyl 2-methylthio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate (0.2 g) in a methanol (5 ml) solution containing 1N NaOH (1.3 ml) was heated under reflux for 2 hours. The reaction mixture was adjusted to about pH 4 with dilute hydrochloric acid to give crystals. The crystals were collected by filtration, and recrystallized from ethyl acetate - hexane to give colorless crystals (0.17 g, 81%), m.p. 223-225°C (decomp.).

Elemental Analysis for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$

C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.: 61.72;	4.56;	17.27
Found : 61.59;	4.54;	17.54

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.75(3H,s), 5.76(2H,s), 6.88(2H,d),  
7.01(2H,d), 7.25(1H,t), 7.47-7.66(5H,m), 7.82(1H,d)  
 $\text{IR(KBr)}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1485, 1450, 1420, 1370, 1345, 1320, 1280, 1245,  
1195, 1150, 990, 780, 760

Working Example 10

2-Ethylthio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]-  
methyl]benzimidazole-7-carboxylic acid

A solution of ethyl 2-ethylthio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate (0.35 g) in

a methanol (7 ml) solution containing 1N NaOH (2.2 ml) was heated under reflux for 2 hours. After evaporation of the solvent, the aqueous residue was adjusted to about pH 3-4 with 1N-HCl to give crystals. The crystals were collected by filtration. Recrystallization from ethyl acetate - methanol gave colorless crystals (0.21 g, 64%), m.p. 209-210°C (decomp.).

Elemental Analysis for  $C_{24}H_{20}N_6O_2S$ :

C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.: 63.14;	4.42;	18.41
Found : 62.89;	4.35;	18.15

$^1H$ -NMR(200MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.39(3H,t), 3.36(2H,q), 5.76(2H,s),  
6.87(2H,d), 7.01(2H,d), 7.25(1H,t), 7.47-7.69(5H,m),  
7.82(1H,dd)

IR(KBr)  $cm^{-1}$ : 1695, 1450, 1415, 1350, 1275, 1225, 1190, 1180, 1145,  
755, 740

#### Working Example 11

##### 2-Propylthio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]-methyl]benzimidazole-7-carboxylic acid

A solution of ethyl 2-propylthio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate (0.25 g) in methanol (5 ml) containing 1N-NaOH (1.5 ml) was heated under reflux for 2 hours. After removal of the solvent, the aqueous residue was adjusted to about pH 3-4 with 1N-HCl to give crystals. The crystals were collected by filtration. Recrystallization from ethyl acetate - hexane gave colorless crystals (0.21 g, 91%), m.p. 222-223°C (decomp.).

Elemental Analysis for  $C_{25}H_{21}N_6O_2S$ :

C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.: 63.95;	4.51;	17.90
Found : 63.78;	4.85;	17.59

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.99(3H,t), 1.67-1.85(2H,m), 3.35(2H,t),  
5.77(2H,s), 6.87(2H,d), 7.01(2H,d), 7.25(1H,t), 7.46-7.70(5H,m),  
7.82(1H,dd)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1700, 1450, 1280, 1240, 1195, 1145, 755, 740

Working Example 12

2-Propoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-  
benzimidazole

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.24 g) was added to a stirred solution of 2-propoxybenzimidazole (0.71 g) in DMF (10 ml) under ice-cooling. The mixture was stirred for 20 minutes, to which was added N-triphenylmethyl-5-[2-(4-bromomethylbiphenyl)-tetrazole (2.3 g), followed by stirring at room temperature for 5 hours. To the reaction mixture was added ice-water, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried and concentrated to dryness. The concentrate was dissolved in methanol (50 ml), to which was added 1N-HCl (15 ml), followed by stirring at 60°C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated, to which were added water (15 ml) and ethyl acetate (15 ml). The mixture was made alkaline with 1N NaOH and shaken. The aqueous layer was adjusted to pH 3-4 with 1N-HCl and then extracted with chloroform. The organic layer was washed with water, dried and concentrated to dryness. The concentrate was purified by column chromatography on silica gel to yield crystals.

Recrystallization from ethyl acetate - methanol gave colorless crystals (0.58 g, 35%), m.p. 177-179°C (decomp.).

Elemental Analysis for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O:

	C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.:	70.23;	5.40;	20.47
Found:	69.93;	5.43;	20.22

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.95(3H,t), 1.70-1.88(2H,m), 4.46(2H,t),

5.23(2H,s), 7.04-7.10(4H,m), 7.20(2H,d), 7.38-7.43(2H,m),  
7.48-7.70(4H,m)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1540, 1535, 1485, 1475, 1450, 1425, 1385, 1285, 1270,  
1040, 980, 755, 745

#### Working Example 13

##### Methyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate

A mixture of methyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-ethoxybenzimidazole-7-carboxylate (1.85 g) and trimethyltin azide (2.80 g) in toluene (15 ml) were heated under reflux for one day. The reaction mixture was concentrated to dryness. To the residue were added methanol (50 ml) and 1N-HCl (20 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was adjusted to about pH 3-4 with 1N-NaOH. After removal of the solvent, the residual syrup was purified by column chromatography on silica gel to give crystals. Recrystallization from ethyl acetate - benzene gave colorless crystals (1.16 g, 56%), m.p. 191-193°C (decomp.).

Elemental Analysis for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ :

C(%)	H(%)	N(%)
Calcd.: 65.58;	4.75;	18.53
Found : 65.55;	4.93;	18.35

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43(3H,t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.57(3H,s),  
4.30(2H,q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.54(2H,s), 6.72(2H,d,  $J=8.2$ ),  
6.84-6.97(4H,m), 7.28-7.33(1H,m), 7.40(1H,dd,  $J=1.8, 7.0\text{Hz}$ ),  
7.57-7.62(2H,m), 8.03-8.07(1H,m)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1550, 1475, 1430, 1280, 1250, 1040, 755, 735

#### Working Example 14

##### Ethyl 2-ethylamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-carboxylate

A mixture of ethyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-

ethylaminobenzimidazole-7-carboxylate (1.23 g) and trimethyltin azide (2.80 g) in toluene (15 ml) was heated for 40 hours under reflux. Precipitates were collected by filtration and suspended in methanol (50 ml). To the suspension was added 1N-HCl (15 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. The reaction mixture was adjusted to about pH 5 with 1N-NaOH, followed by extraction with chloroform. The organic layer was washed with water, dried and concentrated to dryness. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give crystals. Recrystallization from methanol - ethyl acetate gave colorless crystals (0.83 g, 61%), m.p. 166-168°C.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13(3H,t), 1.21(3H,t), 3.43(2H,q), 4.13(2H,q), 5.48(2H,s), 6.78(2H,d), 6.99(2H,d), 7.07(1H,t), 7.22(1H,dd), 7.42-7.49(2H,m), 7.54-7.69(3H,m)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1720, 1650, 1310, 1285, 765, 755, 750

#### Working Example 15

##### Ethyl 2-propylamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate

A solution of ethyl 1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-propylaminobenzimidazole-7-carboxylate (1.20 g) and trimethyltin azide (2.7 g) in toluene (15 ml) was heated for 50 hours under reflux. Precipitates were collected by filtration and suspended in methanol (20 ml). After addition of 1N-HCl (15 ml), the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. The mixture was adjusted to about pH 5 with 1N-NaOH, followed by extraction with chloroform. The organic layer was washed with water, dried and concentrated to dryness. The concentrate was purified by column chromatography on silica gel to give crystals. Recrystallization from methanol - ethyl acetate gave colorless crystals (10 g, 77%), m.p. 170-172°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89(3H,t), 1.14(3H,t), 1.52-1.70(2H,m),  
3.35(2H,t), 4.14(2H,q), 5.49(2H,s), 6.77(2H,d), 6.99(2H,d),  
7.05(1H,t), 7.21(1H,dd), 7.39-7.47(2H,m), 7.50-7.65(3H,m)  
 $\text{IR(KBr)}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1670, 1660, 1290, 1270, 760

Working Example 16

Pivaloyloxymethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-  
biphenyl-4-yl]benzimidazole-7-carboxylate

Working Example 17

1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-  
(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate

Experimental Example 1

Inhibition of binding of angiotensin II to angiotensin  
receptor

[Method]

An experiment of inhibition on the binding of angiotensin II (A II) to A II receptor was conducted by modifying the method of Douglas et al. [Endocrinology, 102, 685-696 (1978)]. An A II receptor membrane fraction was prepared from bovine adrenal cortex.

The compound of the present invention ( $10^{-6}\text{M}$  or  $10^{-7}\text{M}$ ) and  $^{125}\text{I}$ -angiotensin II ( $^{125}\text{I}$ -A II) ( $1.85 \text{ kBq}/50 \mu\text{l}$ ) were added to the receptor membrane fraction, and the mixture was incubated at room temperature for one hour. The receptor-bound and free  $^{125}\text{I}$ -A II were separated through a filter (Whatman GF/B filter), and the radioactivity of  $^{125}\text{I}$ -A II bound to the receptor was measured.

[Results]

The results relating to the compounds of the present invention are shown in Table 1.



## Experimental Example 2

### Inhibitory effect of the compound of the present invention on pressor action of A II

#### [Method]

Jcl : SD rats (9 week old, male) were employed. On the previous day of the experiment, these animals were applied with cannulation into the femoral artery and vein under anesthesia with pentobarbital Na. The animals were fasted but allowed to access freely to drinking water until the experiment was started. Just on the day of conducting the experiment, the artery cannula was connected with a blood-pressure transducer, and the average blood pressure was recorded by means of polygraph. Before administration of the drug, the pressor action due to intravenous administration of A II (100 ng/kg) as the control was measured. The drugs were orally administered, then, at each point of the measurement, A II was administered intravenously, and the pressor action was similarly measured. By comparing the pressor action before and after administration of the drug, the percent inhibition by the drug on A II-induced pressor action was evaluated.

#### [Results]

The results relating to the compounds of the present invention are shown in Table 1.

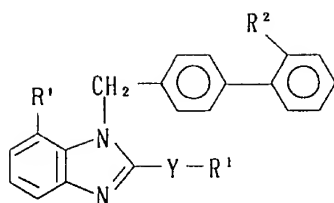


TABLE 1  
Angiotensin II Antagonistic  
Activity Of Benzimidazole  
Derivatives

Working Example No.	R <sup>1</sup>	Y	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	Radioreceptor Assay		Pressor Response to A II (p.o.) 3mg/kg
					1x10 <sup>-7</sup> M	1x10 <sup>-6</sup> M	
1	Et	O	Tet	COOEt	46	82	+++ a)
2	Et	O	Tet	COOH	61	91	+++
3	Pr	O	Tet	COOEt	16	48	+++
4	Pr	O	Tet	COOH	40	79	+++
6	Me	S	Tet	COOEt	2	26	+
7	Me	S	Tet	COOH	51	82	+++
8	Et	S	Tet	COOEt	17	54	+++
9	Et	S	Tet	COOH	41	80	+++
10	Pr	S	Tet	COOEt	7	32	NT
11	Pr	S	Tet	COOH	NT b)	NT	+++

a) +++  $\geq$  70% > ++  $\geq$  50%  $\geq$  + > 30% > -

b) NT, not tested